

Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz anaerober Bakterien als Erreger dentogener Infektionen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Claudia Czarnecki

geboren am 23.10.1982 in Werdau

Gutachter

1. Prof. Dr. Wolfgang Pfister, Jena
2. Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Jena
3. PD Dr. Sigrun Eick, Bern/Schweiz

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.03.2013

Abkürzungsverzeichnis

AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMP	Ampicillin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CLI	Clindamycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (vormals NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DIN	Deutsches Institut für Normung e. V.
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V.
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V.
DNA	desoxyribonucleic acid
DOX	Doxycyclin
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<i>F.</i>	<i>Fusobacterium</i>
g	Gramm
gram-	gramnegativ
gram+	grampositiv
ISO	International Organization for Standardization
l	Liter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
ml	Milliliter

µl	Mikroliter
MOX	Moxifloxacin
MTR	Metronidazol
n	Anzahl
n. a.	nicht ausgewertet
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
<i>P.</i>	<i>Prevotella</i>
<i>P. anaerobius</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>P. endodontalis</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. micros</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>P. prevotii</i>	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
PEN	Penicillin
<i>spp.</i>	<i>spezies</i> (Plural)
W	Wachstumskontrolle
°C	Grad Celsius

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	I
Inhaltsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Odontogene Infektionen	3
2.2 Anaerobier in dentogenen Infektionen	5
2.3 Therapiegrundsätze	7
2.4 In der Zahnmedizin angewandte Antibiotika	11
2.5 Antibiotikaresistenzen	14
3 Zielstellung	18
4 Material und Methoden	19
4.1 Patientengut	19
4.2 Probenentnahme und Kultivierung	19
4.3 Identifizierung	21
4.4 Resistenzbestimmung	22
5 Ergebnisse	24
5.1 Patienten und Erkrankungen	24
5.2 Erregerspektrum	25
5.3 Ergebnisse der Resistenzprüfung	28
5.3.1 Übersicht aller untersuchten Antibiotika	28
5.3.2 Penicillin G	29
5.3.3 Ampicillin	30
5.3.4 Amoxicillin/Clavulansäure	31
5.3.5 Clindamycin	32
5.3.6 Moxifloxacin	33

5.3.7	Doxycyclin.....	34
5.3.8	Metronidazol.....	35
5.3.9	Vergleich 1997/1998 mit 2009/2010	36
6	Diskussion	38
6.1	Methodendiskussion	41
6.2	Ergebnisdiskussion	45
6.2.1	Patientengut	45
6.2.2	Erregerspektrum.....	47
6.2.3	Resistenzspektrum	49
7	Schlussfolgerungen	55
8	Literaturverzeichnis	57
9	Anhang.....	66
	Tabellen	
	Danksagung	
	Ehrenwörtliche Erklärung	

1 Zusammenfassung

Dentogene Infektionen sind die häufigste Ursache für den therapeutischen Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin. Die Verschreibung erfolgt meist in Form einer kalkulierten Antibiotikatherapie, um einen Therapieverzug zu vermeiden, da eine Kultivierung der verursachenden anaeroben Erregerspezies mehrere Tage in Anspruch nimmt. Dabei besteht das Risiko eines Versagens der antibiotischen Therapie aufgrund einer Entwicklung resistenter Stämme.

Das Ziel der vorliegenden In-vitro-Studie war es, einen aktuellen Überblick über das anaerobe Erregerspektrum und die Resistenzlage von oralen anaeroben Erregern bei odontogenen Infektionen für den Raum Jena zu ermitteln. Es wurden sieben in der Zahnmedizin gebräuchliche Antibiotika (Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin mit Clavulansäure, Clindamycin, Moxifloxacin, Doxycyclin und Metronidazol) untersucht. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit früheren Studien, insbesondere mit den zwölf Jahre zuvor am Universitätsklinikum Jena erhobenen Daten, verglichen. Sie sollen einer Empfehlung zur kalkulierten Antibiotikatherapie bei dentogenen Abszessen unter Berücksichtigung der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen dienen.

Die untersuchten Proben stammten von Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena mit einer diagnostizierten odontogenen Infektion im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2010. Es erfolgte eine Anzüchtung unter anaeroben Bedingungen zur Identifizierung der oralen Anaerobier mit dem System Rapid ID 32A der Firma bioMérieux® sowie zur Ermittlung der minimalen Hemmkonzentrationen mit den Mikrobouillon-Titrationsplatten Micronaut-S Anaerobier MHK der Firma Merlin. Die Einordnung in die Kategorien sensibel, intermediär und resistent erfolgte anhand der MHK-Grenzwerte der DIN-Norm (DIN 58940-4 2004).

Insgesamt wurde das Keimspektrum der dentogenen Infektionen von aerob-anaeroben Erregergemischen dominiert. Dabei erwiesen sich die gramnegativen Stäbchen der Genera *Prevotella* und *Fusobacterium* als die vorherrschenden anaeroben Erreger. Das für die kalkulierte Antibiose gewählte Antibiotikum soll schließlich die hauptsächlichen Erreger odontogener Abszesse, also Vertreter von anaeroben gramnegativen Stäbchen, anaeroben grampositiven Kokken und aeroben grampositiven Kokken, erfassen.

In dieser In-vitro-Untersuchung wurde für Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure die niedrigste Resistenz (3,3 %) ermittelt. Damit bestätigt sich, dass ein Aminopenicillin

mit Betalactamase-Inhibitor weiterhin das Mittel der Wahl bei odontogenen Abszessen ist. Der Einsatz dieses Antibiotikums kann dabei speziell für schwere dentogene Abszesse empfohlen werden. Moderate Resistenzen zeigten sich für die Antibiotika Penicillin G (20,6 %), Moxifloxacin (16,7 %), Doxycyclin (12,4 %), Clindamycin (12,4 %) und Ampicillin (11,5 %). Diese Antibiotika können als geeignete Alternativen für die adjuvante Antibiose oraler Anaerobier bei odontogenen Abszessen im Raum Jena empfohlen werden. Individuelle Gesichtspunkte sind stets bei der Auswahl zu berücksichtigen. Neben Clindamycin und Penicillin werden von den Fachgesellschaften auch moderne Makrolide und Cephalosporine als Ausweichpräparate empfohlen. Hier ist eine Empfehlung für den Raum Jena nicht möglich, da keine aktuellen Resistenzdaten erhoben wurden. Von der Anwendung von Metronidazol sollte aufgrund der ermittelten höchsten Resistenzen (47,8 %) im Raum Jena Abstand genommen werden. Da es außerdem im aeroben Bereich unwirksam ist, wird von einer Anwendung abgeraten.

Vergleichend zu den zwölf Jahre zuvor am Universitätsklinikum Jena erhobenen Daten war für die dominierenden anaeroben Spezies dentogener Infektionen (*Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.* und *Peptostreptococcus spp.*) eine deutliche Resistenzabnahme für Penicillin G (-34,0 %) gefolgt von Doxycyclin (-18,1 %) zu verzeichnen. Für Clindamycin ist ein leichter Anstieg der Resistenz (+3,8 %), für Metronidazol eine starke Resistenzzunahme (+27,3 %) ermittelt worden.

Generell ist der restriktive Einsatz von Antibiotika die wichtigste Grundlage zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. Daher stehen bei odontogenen Abszessen stets die Inzision und Drainage sowie die Ursachenbeseitigung an erster Stelle. Nur adjuvant sollen Antibiotika nach strenger Indikationsstellung zum Einsatz kommen. Dazu gehören Zeichen einer systemischen Ausbreitung und allgemeinmedizinische Risikofaktoren. Dabei sind die Antibiotikaauswahl, ausreichende Dosierung, kurze Anwendungsdauer, Komorbiditäten und antibiotische Vorbehandlung zu berücksichtigen. Aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften sind hierbei stets wünschenswert.

Der Leser der vorliegenden Arbeit erhält einen aktuellen Überblick über die Resistenzlage oraler Anaerobier im Raum Jena und damit eine Entscheidungshilfe bei der Antibiotikarezeptierung, da diese als vorherrschende Erreger in dentogenen Infektionen nicht routinemäßig auf Resistenzen getestet werden. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Resistenzsituation gegenüber zahnmedizinisch relevanten Antibiotika auf regionaler Ebene bleibt daher bestehen.

2 Einleitung

2.1 Odontogene Infektionen

Die Mundhöhle eines jeden Menschen ist physiologisch mit Mikroorganismen besiedelt. Bereits im 17. Jahrhundert untersuchte Anthony van Leeuwenhoek seine Plaque unter einem selbst gebauten Mikroskop (Avila et al. 2009). Er zeichnete die verschiedenen sichtbaren Formen und damit erfolgte die erste bildliche Darstellung von Bakterien. Heute können über 600 verschiedene oral vorkommende Bakterienspezies mittels molekularer Identifizierung nachgewiesen werden (Dewhirst et al. 2010).

Die meisten Bakterien sind Kommensale. Sie schützen den Körper vor pathogenen Keimen (Avila et al. 2009). Dabei existieren sowohl aerobe als auch anaerobe Bakterien gemeinsam in Form von Biofilmen als Standortflora. Kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Erregern und Körperabwehr zugunsten der Erreger, können sich opportunistische und pathogene Bakterien vermehren und Erkrankungen der Mundhöhle verursachen (Bürger et al. 1997). Die Mundgesundheit ist daher von Wirt und Erregergemeinschaft abhängig.

Mehr als 90 % der Infektionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich haben odontogene Ursachen (Howaldt und Schmelzeisen 2002). Die zwei wesentlichen Eintrittspforten für orale Mikroorganismen in das orofaziale Gewebe sind dabei kariös zerstörte und parodontal erkrankte Zähne (Otten et al. 1998). Bei fehlender rechtzeitiger Ursachenbeseitigung kann es zur Formierung eines odontogenen Abszesses kommen. Ein Abszess ist eine Eiteransammlung in einem nicht-präformierten Gewebehohlraum, der durch Verflüssigung einer Nekrose entsteht und durch eine Abszessmembran gegen die Umgebung abgegrenzt ist. Dem Abszess gehen Ödem und Infiltrat voraus. Das Ödem fühlt sich weich an, das Infiltrat hingegen derb. Beide sind nicht sicher zur Umgebung abgrenzbar. Der submuköse Abszess ist prallelastisch, fluktuierend und gut abgrenzbar. Beim tiefer liegenden Logenabszess hingegen kann die Palpation erschwert sein, hier sollte eine bildgebende Diagnostik erfolgen (Schwenzer und Ehrenfeld 2000).

Die häufigste Ursache des odontogenen Abszesses ist die apikale Parodontitis (Schwenzer und Ehrenfeld 2000). Dabei gelangen Bakterien und deren toxische Stoffwechselprodukte bei nekrotischer Pulpa über die Wurzelspitze hinaus in den periapikalen Kieferknochen. Unbehandelt kann eine chronische apikale Parodontitis exazerbieren. Es formiert sich ein periapikaler Abszess, gefolgt von einem Druckanstieg im Knochen, einer

Knochenresorption, einer schmerzhaften Ausbreitung bis unters Periost und schließlich dem Durchbruch ins umgebende Weichgewebe (Skučaitė et al. 2009).

Ein parodontaler Abszess kann entstehen, wenn subgingival Bakterien in das parodontale Gewebe gelangen und sich vermehren. Weiterhin kann eine *Dentitis difficilis* abszessverursachend sein. Dies ist ein erschwerter Zahndurchbruch, der vorwiegend an unteren Weisheitszähnen auftritt. Dabei gelangen Erreger unter die bedeckende Schleimhaut und führen aufgrund fehlender Reinigung zu einer Perikoronitis. Eine zusätzliche Traumatisierung der Schleimhaut durch die oberen Weisheitszähne verschlimmert den Prozess. Eine unbehandelte Perikoronitis der unteren Weisheitszähne kann sich in Form eines Abszesses entlang der angrenzenden Logen ausbreiten oder eine Osteomyelitis der Mandibula verursachen (Dirks und Terezhalmay 2004).

Dentogene Infektionen können auch nach Zahnextraktion durch Verlust des Blutkoagulum entstehen. Nach drei bis vier Tagen kommt es zu einer Wundheilungsstörung mit einer schmerzhaften Infektion der Alveole. Diese Alveolitis wird auch als *dry socket* bezeichnet (Dirks und Terezhalmay 2004). Weiterhin sind infizierte Wurzelreste, Zahntraumata und infizierte odontogene Zysten mögliche Ursachen. Infolge einer odontogenen Infektion kann es zu einer Osteomyelitis, einer Knochenentzündung mit Eiteransammlung, Nekrose und Sequesterbildung im Kieferknochen kommen.

Der Verlauf dentogener Infektionen hängt von der Anzahl und der Virulenz der Bakterien sowie der Körperabwehr und dem Zeitpunkt der Intervention ab (Schwenzer und Ehrenfeld 2000). Die klinischen Symptome sind Schmerz, Schwellung, Rötung und Eiterung. Fieber, Tachykardie, Lymphknotenschwellung, Kieferklemme, Leukozytose und eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sind Zeichen einer schweren odontogenen Infektion (Gill und Scully 1990).

Ein Abszess breitet sich entsprechend dem Weg des geringsten Widerstandes aus, meist liegt er submukös nahe dem verursachenden Zahn. Häufigste Lokalisation odontogener Abszesse ist peri- und submandibulär, da sie am häufigsten von den Molaren des Unterkiefers ausgehen (Mischkowski et al. 1997, Eckert 2004). Weitere Lokalisationen sind in der Fossa canina, palatinal, infratemporal, retromaxillär, pterygomandibulär, parapharyngeal, bukkal, sublingual und submental (Schwenzer und Ehrenfeld 2000).

Als schwerwiegende Komplikation odontogener Infektionen kann es zur Ausbreitung entlang der Logen und der Lymphbahnen des Kopf-Hals-Bereiches kommen, seltener findet eine hämatogene Streuung statt (Gill und Scully 1990). Aufgrund unvollständiger Abgrenzung zwischen den Logen ist eine Ausbreitung in verschiedene Richtungen möglich. So können vom Unterkiefer ausgehende Abszesse entlang der Logen des Halses ins Mediastinum gelangen. Eine Mediastinitis ist dabei eine seltene schwerwiegende Komplikation (Pappa und Jones 2005). Von Oberkieferabszessen ausgehend ist eine Fortleitung über die Vena angularis und den Plexus pterygoideus nach intrakraniell mit Sinus-cavernosus-Thrombose bedrohlich. Ein Orbitaabszess mit Erblindung sowie ein Hirnabszess sind seltene schwerwiegende Folgen (Ogundiya et al. 1989, Corson et al. 2001). Ebenso ist die nekrotisierende Fasiitis eine sehr seltene Komplikation mit erhöhter Mortalitätsrate (Umeda et al. 2003). Gelangen Anaerobier ins Blut, ist eine Sepsis eine seltene, aber mögliche Erkrankung. Schluckstörung, Atemnot, Osteomyelitis und odontogene Sinusitis maxillaris sind weitere mögliche Komplikationen. Die Phlegmone ist eine diffuse, schrankenlose Entzündungsausbreitung und stellt eine Notfallsituation dar.

Risikofaktoren für dentogene Infektionen sind Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Immunsuppression sowie kardiologische, neurologische und nephrologische Erkrankungen, aber auch Alkoholabusus, hohes Alter, Rauchen und ein niedriger sozio-ökonomischer Status. Weiterhin sind die Abszessprogredienz und Abszessrezidive bei diesen Risikopatienten signifikant höher (Mischkowski et al. 1997). Beispielsweise sind die gestörte Funktion der neutrophilen Granulozyten und die Angiopathie beim Diabetes mellitus prädisponierende Faktoren für odontogene Infektionen und ernst verlaufende odontogene Abszesse (Ueta et al. 1993).

2.2 Anaerobier in dentogenen Infektionen

Die Bakterien in dentogenen Abszessen entstammen weitestgehend der physiologischen Standortflora der Mundhöhle. Es handelt sich um überwiegend polymikrobielle aerob-anaerobe Mischinfektionen (Moenning et al. 1989, Bürger et al. 1997). Pro Abstrich werden durchschnittlich zwischen drei und sechs verschiedene Erregerspezies identifiziert (Moenning et al. 1989, Kuriyama et al. 2000c, Al-Nawas 2002). Dabei machen die Anaerobier den größeren Anteil aus (Lewis et al. 1995, Eckert 2004). Auch rein anaerobe Mischinfektionen und Monoinfektionen kommen vor (Eick et al. 2000, Eckert 2004).

Das anaerobe Keimspektrum odontogener Infektionen wird von den gramnegativen Stäbchen der Genera *Prevotella*, *Fusobacterium* und *Porphyromonas* sowie von den grampositiven Kokken des Genus *Peptostreptococcus* dominiert (Aderhold et al. 1981, Kuriyama et al. 2000c, Dahlén 2002). Bei den Aerobiern in odontogenen Infektionen sind hauptsächlich die vergrünenden Streptokokken abszessverursachend (Moenning et al. 1989, Bürger et al. 1997, Kuriyama et al. 2000c). Dabei kann durch den Sauerstoffverbrauch aerober Bakterien zu Beginn der Abszedierung das Milieu für das Wachstum anaerober Bakterien begünstigt werden (Duerden 1994).

Am häufigsten werden in dentogenen Infektionen im Rahmen der phänotypischen Identifizierung streng anaerobe gramnegative Stäbchen der Gattung *Prevotella* isoliert (Dahlén 2002). Häufige Spezies dieser Gattung sind schwarz pigmentiert (*P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. melaninogenica*, *P. loescheii*) oder nicht pigmentiert (*P. oralis*, *P. buccae*, *P. denticola*). Daneben ist *Fusobacterium nucleatum* die am häufigsten isolierte Spezies. Die pigmentierte Gattung *Porphyromonas* hat als Hauptpathogene *P. gingivalis* und *P. endodontalis* (Jousimies-Somer und Summanen 2002). Bei den streng anaeroben grampositiven Kokken dominiert die Gattung *Peptostreptococcus* mit den Spezies *Parvimonas micra*, *Anaerococcus prevotii* und *Peptostreptococcus anaerobius*. Regelmäßig, aber nicht häufig, kommen andere Spezies dieser Gattungen sowie Vertreter der anaeroben Genera *Veillonella* (gramnegative Kokken), *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Eubacterium* (grampositive Stäbchen) vor (Dahlén 2002).

Die konventionelle, phänotypische Identifizierung der Bakterien erfolgt durch Kultivierung mit anschließenden morphologischen und biochemischen Untersuchungen. Durch molekulare Techniken, für die keine Kultivierung notwendig ist, erweitert sich seit einigen Jahren der Kenntnisstand über pathogene Erreger in odontogenen Infektionen. Dies wird durch Änderungen der Klassifikation der Anaerobier und das Hinzukommen anspruchsvoller nicht kultivierbarer Spezies im Zuge molekularer genotypischer Identifizierung deutlich. In diesem Zusammenhang erfolgten mehrmalige taxonomische Umgruppierungen. So gingen aus der Gruppe der oralen *Bacteroides* die saccharolytische Gattung *Prevotella* und die asaccharolytische Gattung *Porphyromonas* hervor (Robertson und Smith 2009). Bei den grampositiven anaeroben Kokken wurde *Peptostreptococcus micros* umbenannt in *Micromonas micros* und dann nochmals umbenannt in

Parvimonas micra (Siqueira und Rôças 2009). Weiterhin wurde *Peptostreptococcus prevotii* reklassifiziert als *Anaerococcus prevotii* (Stefanopoulos und Kolokotronis 2004).

Trotz der großen Vielfalt an oral vorkommenden Bakterien sind es nur wenige, die Infektionen verursachen (Poveda Roda et al. 2007). Hier spielen die Virulenzfaktoren der Erreger und der bakterieller Synergismus eine wichtige Rolle. Zu den Virulenzfaktoren zählen Adhäsine zum Anheften an orale Gewebe, Invasine zum Penetrieren der Gewebe, eine Kapsel oder Enzyme zum Phagozytoseschutz und hydrolysierende Enzyme, Proteasen und Toxine zur Gewebezerstörung (Duerden 1994). Dabei gibt es keine speziellen Erreger, sondern eine heterogene Mischung, wobei die häufiger vorkommenden Spezies eine größere Rolle für den Infektionsprozess spielen. So werden bei schweren Abszessen mehr anaerobe gramnegative Stäbchen als bei leichten Abszessen ermittelt (Heimdahl et al. 1985). Das pathogene Potenzial oraler gramnegativer anaerober Stäbchen wird in zahlreichen Untersuchungen dokumentiert (Stefanopoulos und Kolokotronis 2004). In Tierversuchen konnte für *P. oralis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* und *P. gingivalis* ein hohes Potenzial zur Abszessformierung ermittelt werden (Kuriyama et al. 2000b). Der bakterielle Synergismus, also die Abhängigkeit verschiedener Spezies untereinander, zeigt sich in der Nutzung von Stoffwechselprodukten, der Produktion eines günstigen pH-Wertes oder im Sauerstoffverbrauch zur Begünstigung anaerober Wachstumsbedingungen (Moenning et al. 1989). Dadurch sind polymikrobielle Infektionen pathogener als Monoinfektionen (Stefanopoulos und Kolokotronis 2004). Weiterhin vergrößert sich der Bakterienkomplex durch Koaggregation mit anderen Spezies. Zum Beispiel kann *F. nucleatum* mit fast allen oralen Bakterienspezies koaggregieren (Sanderink et al. 2004).

2.3 Therapiegrundsätze

Das wichtigste Therapiemittel dentogener Infektionen ist die chirurgische Intervention und Drainage sowie die Beseitigung der Infektionsursache (Gill und Scully 1990, Martin et al. 1997). Dazu zählen die Inzision des Abszesses im Weichgewebe und das Offenhalten mit Drainageröhrchen wie auch die endodontische Behandlung, die parodontale Exzision, die antiseptische Spülung oder die Extraktion des schuldigen Zahnes. Dabei wird die Keimlast reduziert und Sauerstoff gelangt ins Gewebe, wodurch das Wachstum der anaeroben Erreger behindert wird. Die Ursachenbeseitigung kann sowohl simultan als auch im Anschluss an die akute Phase erfolgen (Budenhofer 2007). Eine Antibiose allein genügt für

die Behandlung eines odontogenen Abszesses nicht, da das Antibiotikum zwar vor einer Ausbreitung schützt, im Abszessinernen aber deaktiviert wird (Martin 2010).

Der behandelnde Zahnarzt sollte in bestimmten Fällen zusätzlich zur chirurgischen Behandlung eine antibiotische Therapie verordnen. Dazu zählen Ausbreitungstendenz, kritische Abszesslokalisation, Logen- und Mehrlogenabszesse, Immunsuppression, reduzierter Allgemeinzustand bzw. Allgemeinsymptome wie Fieber, Lymphknotenschwellung, Mundöffnungseinschränkung, Schluckstörung und Atemnot sowie eine diffuse Schwellung (Phlegmone) und eine unzureichende chirurgische Behandlung (Lode et al. 2006, Al-Nawas 2007, Skučaitė et al. 2009). Eine Antibiose ist auch beim Infiltrat indiziert, da es hier noch nicht zur eitrigen Einschmelzung gekommen ist und eine Inzision nicht den gewünschten Erfolg bringt. Weiterhin ist auch die erhöhte Komplikationsrate bei Patienten mit Risikofaktoren, wie Komorbiditäten, Immunsuppression und sozialen Faktoren eine Indikation für eine adjuvante systemische Antibiotikagabe (Mischkowski et al. 1997).

Antibiotika sind antimikrobiell wirkende Arzneimittel (Al-Nawas und Ziegler 2009). Ursprünglich handelt es sich um von Pilzen und Bakterien gebildete Stoffwechselprodukte, entdeckt 1928 durch Sir Alexander Fleming. Zufällig bemerkte er auf einer *Staphylococcus*-Kulturplatte einen bakterienfreien Bereich. Diese Platte war kontaminiert mit dem Schimmelpilz *Penicillium notatum*, dessen antibakterielle Substanz folglich Penicillin genannt wurde. Erst 1940 gelang es Ernst B. Chain und Sir Howard W. Florey Tierversuche erfolgreich durchzuführen (Wennergren und Lagercrantz 2007). Heute unterscheidet man eine Vielzahl von Antibiotika natürlicher Herkunft, chemisch modifizierte (halbsynthetische) und vollsynthetische Antibiotika.

Antibiotika haben als Angriffspunkte nicht die Strukturen des menschlichen Organismus, sondern wirken auf Mikroorganismen. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen am behandelten Patient sowie Resistenzentwicklungen der Bakterien erfordern eine Abwägung von Nutzen und Risiko (Al-Nawas und Ziegler 2009). Der Einsatz von Antibiotika soll maximale Effektivität bei Minimierung von Nebenwirkungen und Auftreten von Resistenzen sichern (Poveda Roda et al. 2007).

Antibiotika werden nach ihren Angriffsorten und Wirkmechanismen eingeteilt. Die wichtigsten Angriffsorte an bakteriellen Strukturen sind die Zellwandsynthese, die Proteinbiosynthese an den Ribosomen, die Replikation der DNA und die

Folsäuresynthese (Reichl et al. 2007). Die Wirkmechanismen der Antibiotika auf Mikroorganismen sind bakterizid oder bakteriostatisch. Bakterizidie bedeutet Abtötung, Bakteriostase dagegen ist die Hemmung der Vermehrung von Bakterien. Beim bakteriziden Antibiotikum ist die Keimreduktion schneller und stärker. Bakterizide Antibiotika sind konzentrations- oder zeitabhängig. Ein konzentrationsabhängiges bakterizides Antibiotikum sollte kurzfristig hoch dosiert eingesetzt werden. Bakteriostatische und zeitabhängige bakterizide Antibiotika müssen hingegen über einen längeren Zeitraum den antibakteriellen Wirkspiegel aufrechterhalten. Eine Eradikation erfolgt bei allen nicht, hierfür ist die körpereigene Abwehr nötig (Al-Nawas und Ziegler 2009).

Für die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie wäre die genaue Erreger- und Resistenzbestimmung in vitro ideal. Aus Zeitgründen ist dies in der Praxis meist nicht möglich. Eine Anzucht anaerober Erregerspezies nimmt mehrere Tage in Anspruch, die Therapie sollte jedoch umgehend beginnen. Es erfolgt in der Regel eine kalkulierte Antibiotikatherapie. Dabei kennt der Behandler das genaue Keimspektrum und die Resistenzsituation nicht, aber er kann anhand regionaler Daten abschätzen, welche Erreger typisch für die Erkrankung sind und wie hoch ihre Empfindlichkeit ist. Können hingegen weder Erreger noch Resistenzsituation abgeschätzt werden, erfolgt eine blinde Therapie. Eine gezielte Antibiotikatherapie kommt zum Einsatz, wenn eine Erregeranzucht und Resistenzbestimmung in vitro durchgeführt wurden (Balogh und Haen 2010).

Je nach klinischer Situation kann der Behandler zwischen Schmalspektrumantibiotikum, Breitspektrumantibiotikum und Kombinationstherapie wählen. Antibiotika mit schmalen Spektrum eignen sich für Fälle, in denen Erreger- und Resistenzsituation ermittelt wurden. In der Regel liegt bei einer odontogenen Infektion jedoch ein breites Spektrum aus grampositiven und gramnegativen aeroben und anaeroben Erregern vor. Daher sind Breitspektrumantibiotika bei empirischer Verordnung indiziert. Die Kombination von Antibiotika empfiehlt sich bei sehr schweren Fällen (Mischkowski et al. 1997).

Die Dauer der Antibiotikatherapie ist über die Jahre kürzer geworden. Ursprünglich wurde für sieben bis zehn Tage verordnet (Dahlén 2002). Viele Zahnärzte verschreiben Antibiotika heute für durchschnittlich fünf bis sieben Tage (Epstein et al. 2000, von Lübcke 2009). Martin et al. (1997) halten eine zwei- bis dreitägige Antibiotikatherapie für ausreichend, wenn Inzision und Drainage erfolgreich sind, die Schwellung zurückgegangen und die Körpertemperatur gesunken ist. Über die Dosierung der einzelnen

Antibiotika gibt die wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) einen Überblick (Al-Nawas 2002).

Antibiotika werden bevorzugt oral verabreicht. Bei schwer erkrankten Patienten erfolgt eine parenterale Gabe. Dabei wird der Wirkstoff direkt ins Blut injiziert. Bei oraler Aufnahme erfolgt die Resorption im Magen-Darm-Trakt. Im Blut angelangt, sind Antibiotika an Proteine gebunden und werden kontinuierlich freigesetzt. Dieser freie Anteil gelangt an den Ort der Infektion. Dabei wird eine gute Gewebe- und Knochengängigkeit der eingesetzten Antibiotika gefordert. Darüber hinaus behindert die Abszesskapsel die Penetration von Antibiotika und der niedrige pH-Wert durch Säureproduktion der Keime beeinträchtigt die Antibiotikaaktivität (Brook 1995). Es wird allgemein akzeptiert, dass die Konzentration des Antibiotikums am Ort der Infektion die minimale Hemmkonzentration (MHK) der relevanten pathogenen Bakterien um das Vierfache übersteigen soll (Martin 2010). Die MHK ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die gerade noch die Vermehrung von Bakterien *in vitro* verhindern kann (DIN 58940-1 2004). Für die Aufrechterhaltung des Wirkspiegels ist eine regelmäßige Einnahme zwingend notwendig.

Bei jeder antimikrobiellen Therapie besteht das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen am menschlichen Körper. Grundsätzlich kann es zur Störung der physiologischen Flora im Magen-Darm-Trakt und im Urogenitaltrakt kommen. Die Antibiotikabehandlung vermindert dabei die Schutzfunktion der kommensalen Flora vor exogenen und endogenen Pathogenen. Breitspektrumantibiotika beeinflussen die normale Flora wiederum stärker als Schmalspektrumantibiotika und können daher mehr Nebenwirkungen verursachen (Skučaitė et al. 2009). Je nach Substanz kann es zu einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö, einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Kolitis, Allergien, Störungen an inneren Organen, Hautreaktionen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und anderen Unverträglichkeiten kommen. In besonderen Situationen wie Schwangerschaft und Kindesalter, bei multimorbiden Patienten und Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen gilt es, die Antibiotikaauswahl und Dosierung individuell an den jeweiligen Patienten anzupassen.

2.4 In der Zahnmedizin angewandte Antibiotika

Dentogene Infektionen sind die häufigste Ursache für den therapeutischen Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin (von Lübcke 2009). Die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie empfiehlt für die kalkulierte Antibiotikatherapie bei diesen Infektionen ein Aminopenicillin mit Betalactamase-Inhibitor als Mittel der Wahl. Als Alternativen werden Clindamycin, Makrolide oder Penicillin V genannt (Lode et al. 2006). Weitere angewandte Antibiotika in der Zahnmedizin sind Aminopenicilline ohne Betalactamase-Inhibitor, Cephalosporine, Fluorchinolone, Doxycyclin und Metronidazol. Die in der Zahnmedizin eingesetzten Antibiotika sollen dabei die dominierenden Spezies odontogener Infektionen, also Vertreter der oralen gramnegativen anaeroben Stäbchen, grampositiven anaeroben Kokken und grampositiven aeroben Kokken erfassen. Unter der Vielzahl verfügbarer Antibiotika werden zahnmedizinisch relevante Vertreter im Folgenden näher erläutert.

Aus der Gruppe der Betalactam-Antibiotika sind die Penicilline und Cephalosporine für die Zahnmedizin von Bedeutung (Balogh und Haen 2010). Sie stören die bakterielle Zellwandsynthese und wirken auf wachsende Keime zeitabhängig bakterizid. Penicilline zeichnen sich durch ihre gute Verträglichkeit, ihre gute Wirksamkeit gegen Mundhöhlenkeime und ihre große therapeutische Breite aus. Sie können im Kindesalter und in der Schwangerschaft eingesetzt werden (Rahn und Knothe 1991).

Das Wirkspektrum der klassischen Penicilline V und G (Phenoxymethylpenicillin und Benzylpenicillin) und der Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin erfasst die relevanten Spezies odontogener Infektionen. Jedoch können einige Bakterien Betalactamasen produzieren. Dies sind Enzyme, welche den für diese Antibiotika typischen Betalactam-Ring öffnen und damit inaktivieren (Moenning et al. 1989). Dagegen wurden Betalactamase-Inhibitoren entwickelt, was bedeutet, dass Amoxicillin mit Clavulansäure und Ampicillin mit Sulbactam als Kombinationspräparate angeboten werden. Jedoch kann die Clavulansäure in seltenen Fällen hepatotoxisch sein (Gresser 2002). Penicillin V und Amoxicillin werden oral eingenommen, Penicillin G und Ampicillin werden parenteral verabreicht. Breitspektrumantibiotika wie Amoxicillin beeinträchtigen die physiologische Flora stärker als Schmalspektrumantibiotika wie Penicillin.

Die häufigste Nebenwirkung ist eine Penicillinallergie (Halling 2008). Bis zu 10 % der Patienten geben anamnestisch Überempfindlichkeitsreaktionen an, jedoch nur bei 10 % bis 20 % dieser Patienten wird eine echte Allergie mittels Hauttest nachgewiesen. Meist handelt es sich um eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ mit Exanthem und Fieber. Nur sehr selten (unter 0,05 %) kommt es zum Soforttyp mit Larynxödem, Urtikaria und anaphylaktischem Schock (Reichl et al. 2007, Al-Nawas und Ziegler 2009). Weiterhin treten die kutanen Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger bei Aminopenicillinen als bei klassischen Penicillinen auf (Rahn und Knothe 1991). Da Penicilline Mittel der Wahl bei odontogenen Infektionen sind, ist es wichtig zu wissen, ob beim Patient tatsächlich eine Allergie vorliegt. Bei negativem Pricktest tolerieren praktisch alle Patienten Penicilline (Salkind et al. 2001).

Cephalosporine werden in drei Generationen eingeteilt. Die Vertreter unterscheiden sich deutlich in ihrem Wirkungsspektrum. So wirkt die erste Generation gut gegen grampositive und schlecht gegen gramnegative Erreger. Die zweite Generation hat eine gute Wirkung in beiden Bereichen und die dritte Generation hat eine nochmals verbesserte Wirkung gegen gramnegative Bakterien bei reduzierter Wirkung im grampositiven Bereich (Vogel et al. 2002). Für odontogene Infektionen spielen sie daher nur eine untergeordnete Rolle (Al-Nawas 2009). Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation werden als vernachlässigbar eingestuft (Pichichero 2007). Bei Schwangeren sollte individuell geprüft werden, ob ein Cephalosporin als Ausweichpräparat einsetzbar ist, wenn die werdende Mutter eine Penicillinallergie vom verzögerten Typ hat. Bei einer Penicillinallergie vom Soforttyp sowie bei Strukturähnlichkeit der Seitenketten sollten auch Cephalosporine nicht gegeben werden (Schindler et al. 2011).

Das Lincosamid Clindamycin wird als Mittel der zweiten Wahl bei odontogenen Infektionen empfohlen (Lode et al. 2006). So ist es bei Penicillinallergie indiziert. Es greift in die ribosomale Proteinbiosynthese ein und wirkt bakteriostatisch, in hohen Dosen wirkt es auch bakterizid (Moenning et al. 1989). Das erfasste Keimspektrum ist breit. Weiterhin ist Clindamycin wegen seiner guten Knochengängigkeit Mittel der Wahl bei der Therapie der Osteomyelitis (Levi und Eusterman 2011).

Unter Clindamycingabe treten mit bis zu 20 % relativ häufig gastrointestinale Störungen auf (Vogel et al. 2002). Eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö ist jedoch bei allen Antibiotika möglich (Bartlett 2002). Ursache dafür ist, dass nicht nur die pathogenen

Keime bekämpft werden, sondern auch die physiologische Flora im Magen-Darm-Trakt beeinträchtigt wird. Kommt es dabei zur Selektion und Vermehrung von Antibiotika-resistenten Stämmen der Spezies *Clostridium difficile*, kann durch deren Toxin eine akute pseudomembranöse Kolitis drohen (Addy und Martin 2005). Insbesondere alte und hospitalisierte Patienten sowie Patienten mit vorangegangener Antibiotikaeinnahme sind gefährdet (Bartlett 2002). Clindamycin ist das Antibiotikum, bei dem diese schwere Erkrankung erstmalig nachgewiesen wurde. Das Risiko ist jedoch nicht höher zu bewerten, als bei anderen Antibiotika (Brook et al. 2005). Eine prophylaktische Einnahme von probiotischen Bakterienkulturen kann die Darmflora dabei stabilisieren (Al-Nawas 2009). Die erste und wichtigste Maßnahme bei Verdacht auf eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö ist das Absetzen des Antibiotikums. Bei *Clostridium-difficile*-assoziiierter Kolitis werden die Antibiotika Metronidazol oder Vancomycin eingesetzt (Schneider et al. 2007).

Die Vertreter der Makrolide greifen ebenfalls in die bakterielle Proteinbiosynthese ein und wirken bakteriostatisch. Die Wirkung gegen orale Anaerobier ist jedoch schlechter als die der Penicilline (Al-Nawas und Ziegler 2009). Die neueren Makrolide wie Roxithromycin und Clarithromycin sind als Ausweichpräparate in der Zahnmedizin geeignet (Al-Nawas 2002). Sie müssen nur ein- bzw. zweimal täglich eingenommen werden, was die Compliance der Patienten fördert. Erythromycin ist ein älteres Makrolid, bei dem es häufig zu krampfartigen Oberbauchbeschwerden kommt, wenn es bei gefülltem Magen eingenommen wird. Auch seine schlechte orale Bioverfügbarkeit ist ein weiterer Grund dafür, dass neuere Makrolide bevorzugt werden. Weiterhin werden Makrolide in der Leber über das Cytochrom P450 metabolisiert, wodurch es zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen kann, die an gleicher Stelle abgebaut werden (Vogel et al. 2002).

Die Fluorchinolone werden in vier Generationen eingeteilt. Sie wirken konzentrationsabhängig bakterizid durch Hemmung der DNA-Replikation. Moxifloxacin ist ein Fluorchinolon der vierten Generation. Studien belegen eine sehr gute klinische und mikrobiologische Wirksamkeit gegen die Erreger odontogener Infektionen (Sobottka et al. 2002, Cachovan et al. 2011, Sobottka et al. 2012). Für odontogene Infektionen ist es jedoch noch nicht zugelassen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gab 2008 Risikoinformationen zu Moxifloxacin bekannt. Dabei handelt es sich um lebensbedrohliche Nebenwirkungen durch schwere Leberschädigung, Hautreaktionen, Herzrhythmusstörungen, Diarrhö bis hin zu Bewusstseinsverlust (BfArM 2008). Moxifloxacin ist eine mögliche Alternative bei schweren Infektionen, wird jedoch auch

von der Arzneimittelkommission der Zahnärzte noch nicht zum routinemäßigen Einsatz indiziert (Schindler et al. 2011).

Wichtigster Vertreter aus der Gruppe der Tetracycline ist das Doxycyclin. Es greift in die ribosomale Proteinbiosynthese ein und wirkt bakteriostatisch (Rahn und Knothe 1991). Das Wirkspektrum ist breit, jedoch wird häufig von Resistenzen berichtet. Tetracycline bilden mit Kalzium Chelate, die vom Körper nicht aufgenommen werden können. Daher dürfen sie nicht gemeinsam mit Milch oder anderen kalziumhaltigen Lebensmitteln eingenommen werden. Sie sind in der Schwangerschaft und bei Kindern bis zum achten Lebensjahr kontraindiziert, da sie die Bildung des Zahnschmelzes stören. Weiterhin sind Photodermatosen als mögliche Nebenwirkung bekannt. Doxycyclin wird daher in der wissenschaftlichen Stellungnahme der DGZMK nicht zur empirischen Therapie odontogener Abszesse empfohlen (Al-Nawas 2002).

Metronidazol, als wichtigstes Nitroimidazol, zeigt antibakterielle Wirkung ausschließlich gegen Anaerobier (Moenning et al. 1989). Durch Hemmung der DNA-Replikation wirkt es bakterizid. In Tierversuchen wurden mutagene und karzinogene Wirkungen der Nitroimidazole nachgewiesen. Der Einsatz sollte daher nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Weiterhin sollte eine Alkoholkarenz aufgrund möglicher Intoleranzreaktion beachtet werden (Al-Nawas 2002). Metronidazol ist in der Parodontitistherapie bei schweren Fällen unterstützend zur mechanischen Biofilamentfernung indiziert (Beikler et al. 2003). Dabei erfasst es die anaeroben Erregerspezies der parodontalen Infektionen. Bei Vorhandensein von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (aerober Leitkeim parodontaler Erkrankungen) ist eine Kombination mit einem weiteren Antibiotikum, beispielsweise Amoxicillin, sinnvoll.

2.5 Antibiotikaresistenzen

Mit dem Einsatz von Antibiotika werden sensible Bakterien bekämpft. Allerdings wird gleichzeitig auch das Wachstum resistenter Bakterien gefördert (Levy und Marshall 2004). Ursache ist der in der Evolution natürlich bestehende Selektionsdruck: Je mehr Antibiotika eingesetzt werden, umso höher ist der Selektionsdruck (Tschäpe 1997). Denn resistente Bakterien haben einen Überlebensvorteil gegenüber empfindlichen Bakterien (Al-Haroni 2008). So werden in Ländern mit höherem Antibiotikakonsum höhere Antibiotikaresistenzen festgestellt (Goossens et al. 2005). Die Resistenzentwicklung stellt

hierbei ein Problem für den einzelnen Patient sowie für das gesamte Gesundheitswesen dar (Poveda Roda et al. 2007).

Es wird die primäre, natürliche Resistenz von der sekundären, erworbenen Resistenz unterschieden. Bakterien sind primär resistent, wenn sie keinen passenden Angriffsort für ein Antibiotikum besitzen. In diesem Fall sind alle Bakterien einer Spezies nicht sensibel gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum. Die sekundäre Resistenz hingegen ist erworben und betrifft nur einzelne Stämme einer Spezies. Dabei wird ein ursprünglich empfindlicher Keim durch Anpassungsmechanismen weniger empfindlich bis unempfindlich. Zu den Mechanismen werden die Chromosomenmutation und der horizontale Gentransfer zwischen Bakterien gezählt. Letzteres ist der Hauptweg für Resistenzentwicklungen (Al-Haroni 2008). Mischinfektionen bieten hierfür optimale Bedingungen.

Die Resistenzweitergabe von einer Bakterienspezies zu einer anderen erfolgt durch Übertragung von Resistenzgenen, die sich auf Plasmiden oder Transposons befinden. Dies sind mobile DNA-Elemente. Die Übertragung erfolgt per Konjugation, Transformation oder Transduktion. Konjugation ist die Weitergabe der genetischen Information durch direkten Zell-Zell-Kontakt, Transformation die Aufnahme freier DNA aus der Umgebung und Transduktion die Übertragung von DNA mittels Viren, sogenannten Bakteriophagen (Jain et al. 2002, Sanderink et al. 2004).

Es gibt vier wesentliche Resistenzmechanismen der Bakterien gegen Antibiotika. Dazu gehören die Bildung inaktivierender Enzyme, die Veränderung der Zielstruktur, die Verhinderung der Aufnahme des Antibiotikums in die Zellen und das Ausschleusen aus den Zellen (Al-Haroni 2008). Betalactam-Antibiotika können durch drei dieser Mechanismen inaktiviert werden. Am häufigsten kommt es dabei zur Inaktivierung durch spezielle Enzyme, die Betalactamasen. Weiterhin kann die Zielstruktur, das Penicillin-Bindungsprotein, verändert sein. Dieses Protein ist wichtig für die Zellwandsynthese und damit entscheidend für das Bakterienwachstum (Rasmussen et al. 1997). Die dritte Möglichkeit ist die Verminderung der Aufnahme des Antibiotikums infolge einer reduzierten Permeabilität der Zellwand. Untersuchungen zur Charakterisierung und Lokalisierung der zugrunde liegenden Resistenzgene erfolgen mit molekularen Methoden.

Die verschiedenen Resistenzmechanismen gegen die in der Zahnmedizin angewandten Antibiotika stellen sich wie folgt dar (nach Rasmussen et al. 1997, Roberts 2002, Levy und Marshall 2004, Al-Haroni 2008):

- Enzymatische Inaktivierung: Betalactam-Antibiotika, Clindamycin, Makrolide, Tetracycline, Metronidazol
- Veränderte Zielstruktur: Betalactam-Antibiotika, Clindamycin, Makrolide, Fluorchinolone, Tetracycline
- Reduzierte Aufnahme: Betalactam-Antibiotika, Clindamycin, Metronidazol
- Effluxpumpe: Clindamycin, Makrolide, Fluorchinolone, Tetracycline

Die Resistenzbestimmung der anaeroben Erregerspezies gegen Antibiotika erfolgt in vitro. Dafür wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) ermittelt. Sie ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die gerade noch die Vermehrung von Bakterien in vitro verhindern kann (DIN 58940-1 2004). Die Bestimmung der MHK erfolgt durch Reihenverdünnungstests (Agar-Dilution, Bouillon-Dilution). Dabei wird ein Antibiotikum in bestimmten unterschiedlich starken Konzentrationen (geometrische Verdünnungsreihe) auf festem Agar (Agar-Dilution) oder in flüssiger Bouillon (Bouillon-Dilution) mit einer standardisierten Bakterienmenge inkubiert. Die niedrigste Antibiotikumkonzentration, bei der keine Bakterienkolonien auf dem Agar bzw. keine Trübung der Bouillon auftritt, ist die MHK. Weitere Verfahren zur Resistenztestung sind der Agar-Diffusionstest und der E-Test. Mit dem einfachen und preiswerten Agar-Diffusionstest kann man keine genaue MHK bestimmen (Hall et al. 1998). Hier entsteht um ein Antibiotikumplättchen herum ein bakterienfreier Bereich, der sogenannte Hemmhof. Sein Durchmesser wird mit Referenzdaten verglichen (Sanderink et al. 2004). Der E-Test ist eine Kombination aus Agar-Diffusion und Agar-Dilution. Ein Antibiotikum-Streifen mit steigender Konzentration wird auf die beimpfte Platte gelegt. Die MHK kann dann auf der Skala an der Grenze des bakterienfreien Bereiches abgelesen werden (Olsson-Liljequist und Nord 1994).

Für die Resistenztestung existieren standardisierte Anforderungen, Qualitätskriterien und festgelegte Grenzwerte (breakpoints). In Deutschland ist hierfür das Deutsche Institut für Normung (DIN) zuständig. Parallel ist ebenfalls das amerikanische Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) anerkannt. Diese Institute führen anhand von MHK-Werten und weiteren Daten aus der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, klinischen

Prüfung und Dosierung eine Grenzwertfindung durch (Rodloff et al. 2008). Die festgelegten Grenzwerte ermöglichen eine Einordnung der Erreger in die Kategorien sensibel, intermediär oder resistent: Ein Bakterienstamm wird als sensibel gegen ein bestimmtes Antibiotikum eingestuft, wenn sein Wachstum bei einer MHK inhibiert wird, die mit einem Therapieerfolg assoziiert ist. Er gilt als intermediär, wenn die MHK mit einem unsicheren therapeutischen Erfolg assoziiert ist. Als resistent wird ein Bakterienstamm bezeichnet, wenn die MHK so hoch ist, dass auch bei Verwendung der zugelassenen Höchstdosis ein Therapieerfolg nicht zu erwarten ist (DIN 58940-1 2004).

Die Resistenzlage der odontogenen Infektionserreger ist Gegenstand zahlreicher nationaler und internationaler Studien. Die Resistenzsituation variiert von Studie zu Studie sowohl regional als auch zeitlich. Weiterhin fällt sie bei jedem Antibiotikum und bei jeder Bakterienspezies unterschiedlich aus. Zusammenfassungen und Empfehlungen zu diesem Thema werden in Übersichtsarbeiten und Leitlinien gegeben. Dazu gehören die wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK, die Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, die Leitlinie der DGMKG und Review-Artikel (Vogel et al. 2002, Lode et al. 2006, Piesold et al. 2008, Al-Nawas und Ziegler 2009).

3 Zielstellung

Odontogene Infektionen sind die häufigste Ursache für den therapeutischen Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin. Die Verschreibung erfolgt meist in Form einer kalkulierten Antibiotikatherapie, um einen Therapieverzug zu vermeiden, da eine Kultivierung der anaeroben Erregerspezies mehrere Tage in Anspruch nimmt. Kalkulierte Antibiotikatherapie bedeutet, dass der Behandler das für die Infektion typische Spektrum und die Resistenzsituation anhand regional durchgeführter Studien kennt und damit den Therapieerfolg abschätzen kann. Dabei besteht das Risiko eines Versagens der antibiotischen Therapie aufgrund einer Entwicklung resistenter Stämme. Für die in odontogenen Abszessen beteiligten Anaerobier werden keine routinemäßigen Resistenztestungen durchgeführt. Es gibt nur von Zeit zu Zeit Studien, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen. Da generell mit steigenden Resistenzquoten zu rechnen ist, kann mit regelmäßig durchgeführten Studien auf eine Veränderung der Resistenzsituation reagiert werden.

Das Ziel der vorliegenden In-vitro-Studie war es, einen aktuellen Überblick über das anaerobe Erregerspektrum und die Resistenzlage von oralen anaeroben Erregern bei odontogenen Infektionen für den Raum Jena an Hand mikrobiologischer Untersuchungen bei Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena zu ermitteln. Es wurden sieben in der Zahnmedizin gebräuchliche Antibiotika untersucht. Dabei handelt es sich um die Wirkstoffe Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin mit Clavulansäure, Metronidazol, Moxifloxacin, Clindamycin und Doxycyclin. Es sollten Vergleiche mit früheren Studien, insbesondere der zwölf Jahre zuvor erhobenen Daten am Universitätsklinikum Jena, durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung sollen einen aktuellen Überblick zur Resistenzlage im Raum Jena geben und eine Empfehlung zur kalkulierten Antibiotikatherapie in der zahnärztlichen Praxis unter der Berücksichtigung der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen erarbeiten.

4 Material und Methoden

4.1 Patientengut

Die untersuchten Proben dieser In-vitro-Untersuchung stammten von Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena mit einer diagnostizierten odontogenen Infektion.

4.2 Probenentnahme und Kultivierung

Die Probenentnahme erfolgte im Untersuchungszeitraum von März 2009 bis Februar 2010. Es handelte sich dabei um routinemäßig eingesandte Abstriche aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena. Die Entnahme wurde nach üblicher Haut- bzw. Schleimhautdesinfektion mit einem sterilen Wattetupfer durchgeführt. Anschließend erfolgte die Aufbewahrung in einem geeigneten Transportmedium. Nach direktem Versand in das Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena wurden die Proben auf feste Kulturmedien überführt. Die Kultivierung erfolgte unter anaeroben sowie aeroben Bedingungen.

Für das anaerobe Bakterienwachstum wurde im Eigenlabor hergestellter Schaedler-Agar mit 8 % Schafblut ohne Antibiotikazusatz sowie Schaedler-Agar mit 7,5 mg/l Vancomycin und Schaedler-Agar mit 100 mg/l Kanamycin verwendet. Die Kultivierung erfolgte in Anaerobiertöpfen mit 2,5 Liter Topfvolumen der Firma Oxoid (Basingstoke, England) bei 37 ± 2 °C für drei bis sieben Tage. Die anaeroben Bedingungen wurden durch Zugabe von AnaeroGenTM der Firma Oxoid erzielt. Die in einem Papierbeutel enthaltene Ascorbinsäure reduzierte den Sauerstoffgehalt im geschlossenen Anaerobiertopf innerhalb von 30 Minuten auf unter 1 %. Die Kontrolle der anaeroben Bedingungen im Topf erfolgte durch Zugabe von Indikatorpapier der Firma Oxoid. Ein Anaerobiertopf mit Agar-Platten, AnaeroGenTM und Indikatorpapier ist in Abbildung 1 dargestellt.



Abb. 1: Anaerobiertopf mit Agar-Platten, AnaeroGen™ und Indikatorpapier

Nach erfolgter Kultivierung wurden morphologisch unterschiedliche Einzelkolonien auf anaerob vorreduzierten Schaedler-Agar isoliert und wie zuvor unter anaeroben Bedingungen angezüchtet. Abbildung 2 zeigt das Wachstum eines Anaerobierstammes in Reinkultur auf Schaedler-Agar.



Abb. 2: *Prevotella oralis* auf Schaedler-Agar

Zur Haltung von Bakterienstämmen wurden Bakterienkolonien in speziellen Gefäßen, namentlich Cryobank™ der Firma Mast Diagnostica (Reinfeld, Deutschland), bei -80 °C eingefroren.

4.3 Identifizierung

Die Identifizierung erfolgte anhand Koloniemorphologie, Gram-Färbung und mittels biochemischer Reaktionen (Bunte Reihe) des Systems Rapid ID 32A der Firma bioMérieux® (Marcy l'Etoile, Frankreich). Alle Isolate wurden bis zur Spezies- bzw. Genus-Ebene identifiziert. Hierfür wurden Einzelkolonien von Schaedler-Agar auf anaerob vorreduzierten Blut-Agar überimpft und für zwei bis vier Tage anaerob inkubiert (Abb. 3).



Abb. 3: *Prevotella oralis* auf Blut-Agar

Mit einem sterilen Wattetupfer wurden Einzelkolonien abgenommen und in api® Suspension Medium (100 % demineralisiertes Wasser) der Firma bioMérieux® bis zu einer Trübung entsprechend dem McFarland Standard 4 gemischt. Der verwendete Identifizierungsstreifen bestand aus 32 Vertiefungen, die dehydrierte Substrate enthielten. In jede Vertiefung wurden 55 µl der Bakteriensuspension pipettiert. Die Vertiefung 1.0 wurde mit zwei Tropfen Paraffinöl überschichtet. Es erfolgte die Inkubation für vier bis viereinhalb Stunden bei 36 ± 2 °C in aerober Atmosphäre. Nach Zugabe der Reagenzien des Herstellers (NIT 1, NIT 2, JAMES Reagenz, FB Reagenz) führten biochemische Reaktionen zu einem Farbumschlag (Abb. 4). Innerhalb von fünf bis zehn Minuten erfolgte die Identifizierung durch visuelles Ablesen mittels vorgegebener Ablesetabelle und der Software apiweb™ des Herstellers bioMérieux®.



Abb. 4: Identifizierung von *Prevotella oralis* mit Rapid ID 32A (bioMérieux®)

4.4 Resistenzbestimmung

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration und die damit einhergehende Überprüfung des Resistenzverhaltens der anaeroben Bakterien erfolgte im Mikrobouillon-Dilutionsverfahren. Hierfür wurden die Mikrotitrationsplatten Micronaut-S Anaerobier MHK der Firma Merlin Diagnostika GmbH (Bornheim-Hersel, Deutschland) verwendet. Diese Platten enthielten 96 Vertiefungen für 13 Antibiotika unterschiedlicher Konzentrationen (geometrische Verdünnungsreihe) sowie eine leere Vertiefung (H12) zur Wachstumskontrolle (Abb. 5). Das Testprinzip beruhte auf der Rehydratisierung von dehydrierten Antibiotika durch Zugabe einer standardisierten Bakteriensuspension. Hierfür wurden Einzelkolonien mit einem sterilen Wattetupfer in vortemperierte Wilkins Chalgren Bouillon (11 ml, Bestandteile: 10 g Trypton, 10 g Trypton Gelatine, 5 g Hefeextrakt, 1,2 g Glukose, 5 g Natrium-Chlorid, 1,5 g Agar, 1 g L-Arginin, 1 g Natrium-Pyruvat, 0,5 mg Menadione, 5 mg Haemin, 5 mg NAD) der Firma Heipha (Eppelheim, Deutschland) gegeben, bis eine erste visuell erkennbare Trübung entstand. Anschließend erfolgte eine Homogenisierung mit dem Vortex-Mischgerät. Manuell wurden je 100 μ l in die Vertiefungen der Mikrotitrationsplatte pipettiert. Daraufhin erfolgte die Inkubation in Abhängigkeit von der Bakterienart für zwei bis vier Tage bei 37 ± 2 °C unter anaeroben Bedingungen. Nur bei positiver Wachstumskontrolle kam es zur visuellen Ablesung der Mikrotitrationsplatte. Bei negativer Wachstumskontrolle wurde die Resistenzbestimmung verworfen und wiederholt.

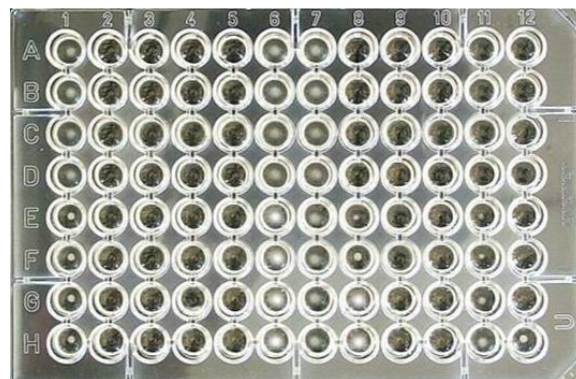





Abb. 5: Micronaut-S Anaerobier MHK Mikrotitrationsplatte nach Inkubation

Als MHK war die niedrigste Antibiotikakonzentration definiert, die ein makroskopisch sichtbares Wachstum des Inokulums in der Vertiefung verhinderte. Die MHK-Grenzwerte für die Kategorien sensibel, intermediär und resistent wurden der DIN-Norm entnommen (DIN 58940-4 2004). Die getesteten Antibiotika und geprüften MHK-Konzentrationen (geometrische Verdünnungsreihe, MHK range) der verwendeten Micronaut-S Anaerobier MHK Mikrotitrationsplatte sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1: Getestete Antibiotika und MHK-Konzentrationen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	PEN	AMP	AMC	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	MTR	MOX	CLI	DOX	n. a.
A	8	8	64/32	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	32	8	8	16	n. a.
B	4	4	32/16	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	16	4	4	8	n. a.
C	2	2	16/8	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	8	2	2	4	n. a.
D	1	1	8/4	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	4	1	1	2	n. a.
E	0,5	0,5	4/2	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	2	0,5	0,5	1	n. a.
F	0,25	0,25	2/1	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1	0,25	0,25	0,5	n. a.
G	0,125	0,125	1/0,5	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,5	0,125	0,125	0,25	n. a.
H	0,063	0,063	0,5/0,25	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,25	0,063	0,063	0,125	W

laut DIN 58940-4 2004:  = sensibel  = intermediär  = resistent

Tabellenaufbau in Form der Micronaut-S Anaerobier MHK Mikrotitrationsplatte:

A bis H = geometrische Verdünnungsreihe in absteigender Konzentration in µg/ml

1 bis 12 = enthaltene Antibiotika: PEN = Penicillin G, AMP = Ampicillin, AMC = Amoxicillin/Clavulansäure, MTR = Metronidazol, MOX = Moxifloxacin, CLI = Clindamycin, DOX = Doxycyclin, n. a. = diese Antibiotika wurden nicht ausgewertet

W = Wachstumskontrolle

Für alle Antibiotika wurden die MHK_{50} , die MHK_{90} , die Sensibilität und die MHK-Verteilung ermittelt. Die MHK_{50} ist die Konzentration, bei der 50 % der getesteten Bakterien in ihrem Wachstum gehemmt werden. Gleiches gilt für 90 % der Bakterien bei der MHK_{90} . Die Höhe der Sensibilität wurde aus dem Anteil der sensiblen Bakterienstämme zur Gesamtzahl errechnet. Eine reduzierte Empfindlichkeit lag bei intermediär und resistent getesteten Stämmen vor. Der MHK range, die MHK_{50} , die MHK_{90} und die Sensibilität wurden tabellarisch für die Keimgruppen erfasst, die MHK-Verteilung dieser Keimgruppen wurde graphisch ermittelt.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten und Erkrankungen

In der vorliegenden prospektiven In-vitro-Studie wurden im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2010 78 Abstriche von 74 Patienten mit dentogenen Infektionen aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena untersucht. Darunter waren 24 weibliche und 50 männliche Patienten.

Bei der Ermittlung der Ursachen der odontogenen Infektionen trat die apikale Parodontitis mit 39 % am häufigsten auf. In 22 % der Fälle waren Wundheilungsstörungen abszessverursachend. Dazu zählten infizierte Wunden nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen und Osteomyelitiden (zwölf Patienten), Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (zwei Patienten) und Osteoradionekrosen (zwei Patienten). Weitere Diagnosen waren infizierte Zysten und Wurzelreste, Perikoronitiden, marginale Parodontitiden und Traumata. Die Verteilung ist in Tabelle 2 und Abbildung 6 dargestellt.

Die Daten zum Geschlecht der Patienten und zu den Ursachen der Erkrankungen wurden den elektronischen Patientenakten entnommen. Die tabellarische und grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Microsoft® Office Excel 2007.

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen bei 74 Patienten

klinische Diagnose	Anzahl ($n_{\text{gesamt}}=74$)
apikale Parodontitis	29
Wundheilungsstörung	16
infizierte Zyste	8
infizierter Wurzelrest	7
Perikoronitis	5
marginale Parodontitis	5
Trauma	4

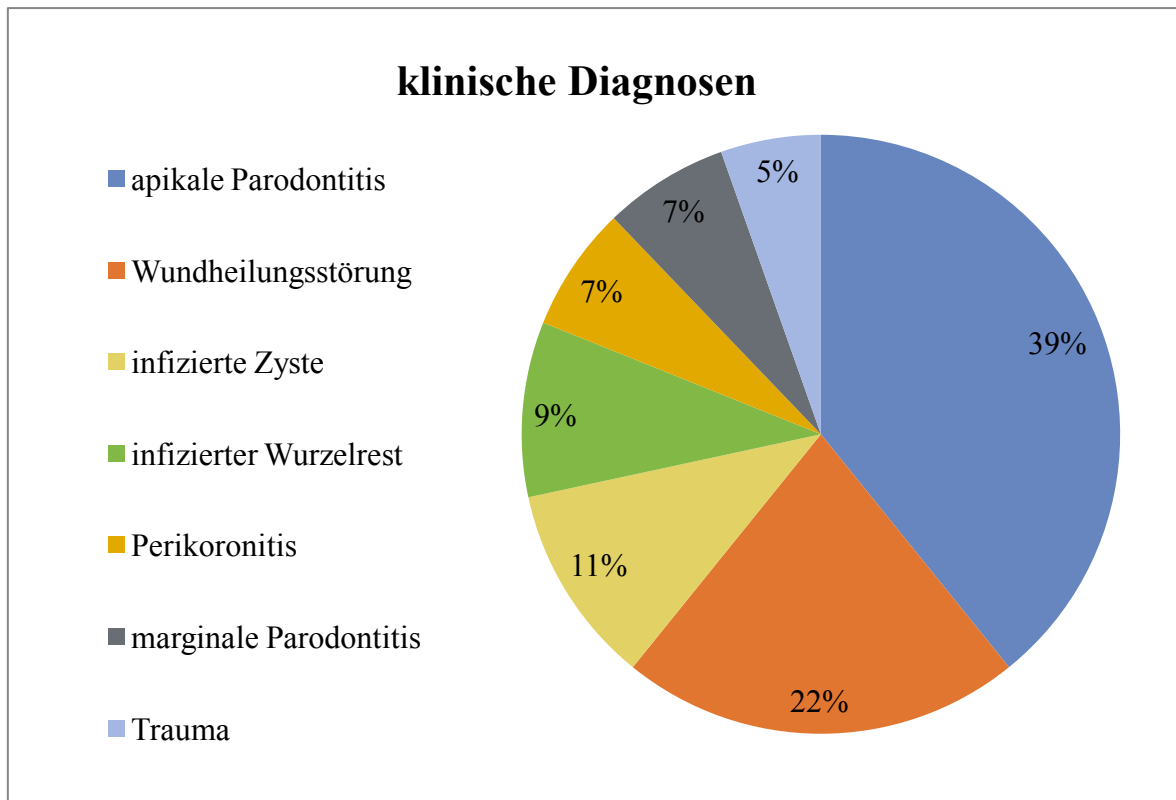


Abb. 6: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Diagnosen bei 74 Patienten

5.2 Erregerspektrum

Bei 65 der 78 Abstriche (83 %) zeigte sich ein gemischt aerob-anaerobes Wachstum, neun Abstriche (12 %) wuchsen rein aerob und vier Abstriche (5 %) zeigten ein rein anaerobes Wachstum (Abb. 7).

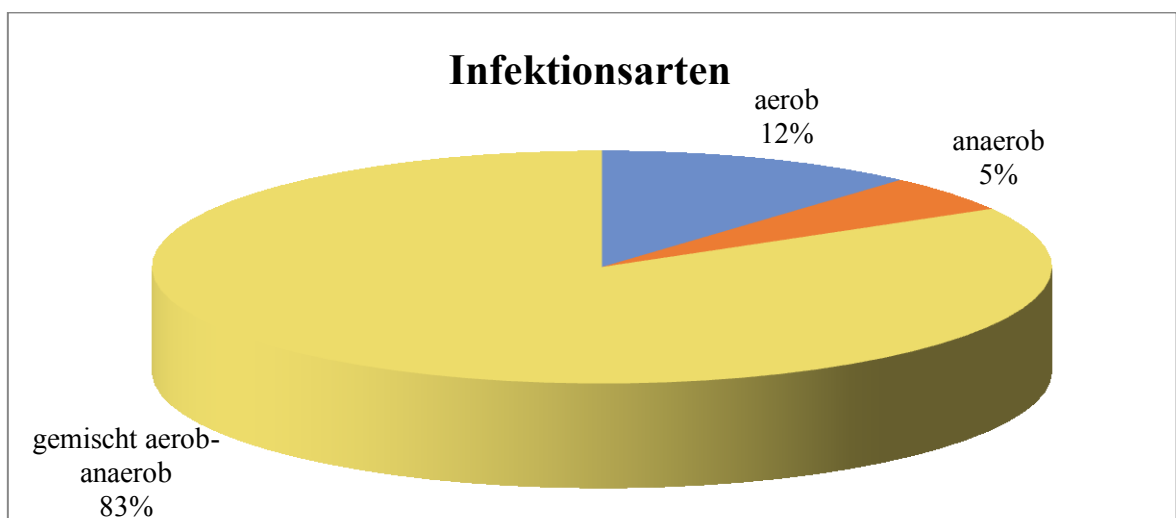


Abb. 7: Prozentuale Verteilung von aerober, anaerober und gemischter Infektion in 78 Abstrichen

Von den 65 gemischt aerob-anaeroben und den vier rein anaeroben Abstrichen konnten 61 Isolate subkultiviert werden. Dabei wurden 209 angezüchtete anaerobe Stämme identifiziert und auf Resistenzen getestet. Im Durchschnitt waren dies 3,4 Anaerobier pro Abstrich. Die Verteilung der Keimspezies ist in Tabelle 3 und Abbildung 8 dargestellt.

Tab. 3: Verteilung der 209 anaeroben Bakterienspezies

	Gattung	Anzahl	Spezies	Anzahl
gram- Stäbchen	<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert	34	<i>P. intermedia</i>	16
			<i>P. loescheii</i>	9
			<i>P. melaninogenica</i>	9
	<i>Prevotella spp.</i> nicht pigmentiert	40	<i>P. oralis</i>	15
			<i>P. buccae</i>	11
			<i>P. buccalis</i>	3
			<i>P. denticola</i>	8
			<i>P. disiens</i>	2
			<i>P. bivia</i>	1
	<i>Fusobacterium spp.</i>	36	<i>F. nucleatum</i>	31
			<i>F. necrophorum</i>	4
			<i>F. necrogenes</i>	1
	<i>Porphyromonas spp.</i>	4	<i>P. gingivalis</i>	3
			<i>P. endodontalis</i>	1
	sonstige	11	<i>Leptotrichia buccalis</i>	3
			<i>Mobiluncus spp.</i>	3
			<i>Bacteroides spp.</i>	2
			<i>Capnocytophaga spp.</i>	2
			<i>Eikenella corrodens</i>	1
gram- Kokken		25	<i>Veillonella spp.</i>	25
gram+ Stäbchen		45	<i>Propionibacterium spp.</i>	30
			<i>Actinomyces spp.</i>	8
			<i>Clostridium spp.</i>	5
			<i>Bifidobacterium spp.</i>	1
			<i>Eubacterium spp.</i>	1
gram+ Kokken	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	14	<i>Parvimonas micra (P. micros)</i>	7
			<i>Anaerococcus prevotii (P. prevotii)</i>	4
			<i>P. anaerobius</i>	3

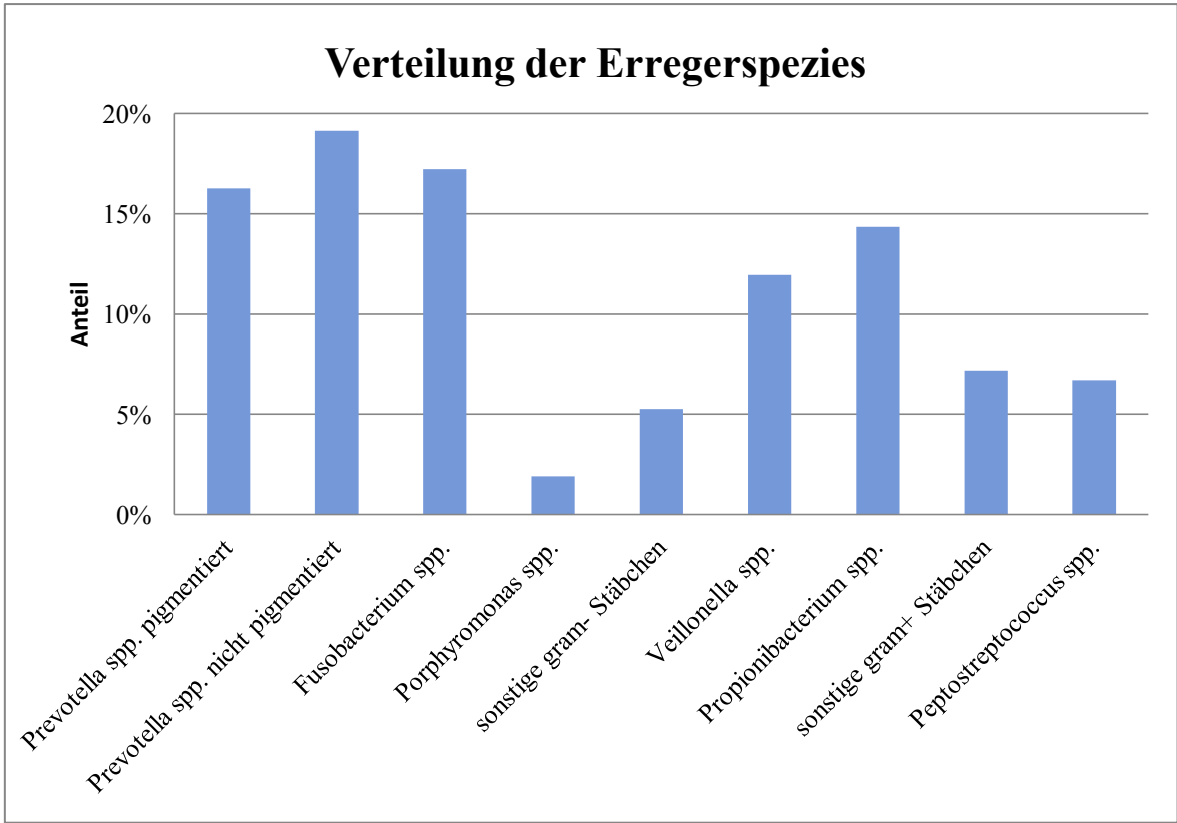


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der identifizierten Keimgruppen

Die Kultivierung der 61 Abstriche ergab eine Anzahl an isolierten anaeroben Erregerspezies pro Abstrich zwischen eins und acht. Dabei war eine rein anaerobe Monoinfektion vertreten. Am häufigsten wurden zwei (n=17), drei (n=16) oder vier (n=11) anaerobe Stämme pro Abstrich angezüchtet (Tab. 4).

Tab. 4: Anzahl der isolierten Anaerobierspezies pro Abstrich

Anzahl der isolierten Stämme pro Abstrich	Anzahl der Abstriche (n _{gesamt} =61)	Anzahl der Abstriche mit rein anaerobem Wachstum (n=4)
1	4	1
2	17	2
3	16	0
4	11	1
5	4	0
6	5	0
7	3	0
8	1	0

5.3 Ergebnisse der Resistenzprüfung

5.3.1 Übersicht aller untersuchten Antibiotika

Für die Auswertung der ermittelten MHK-Werte der 209 herangezogenen anaeroben Erregerspezies wurden diese in Keimgruppen eingeteilt. Die gramnegativen nicht pigmentierten Stäbchen *Prevotella spp.* und *Fusobacterium spp.* bildeten einzelne Gruppen. Pigmentierte *Prevotella spp.* und *Porphyromonas spp.* wurden aufgrund ihrer Pigmentierung und der geringen Anzahl von *Porphyromonas spp.* (n=4) zu einer Gruppe zusammengefasst. Die grampositiven Kokken *Peptostreptococcus spp.* stellten ebenfalls eine einzelne Gruppe dar. Die Vertreter dieser vier Keimgruppen wurden zusätzlich als dominierende Spezies zusammengefasst, um damit deren Sensibilität gesondert zu ermitteln. Dabei gehörten 128 der 209 identifizierten Erreger (61 %) zu den dominierenden Spezies. Weitere eingeteilte Keimgruppen waren die sonstigen gramnegativen Stäbchen, *Veillonella spp.* als Vertreter der gramnegativen Kokken, die grampositiven Stäbchen *Propionibacterium spp.* und die sonstigen grampositiven Stäbchen. Die ermittelten Gesamtsensibilitäten der getesteten Antibiotika für alle identifizierten Anaerobier sowie die Sensibilitäten für die dominierenden Spezies zeigt Abbildung 9.

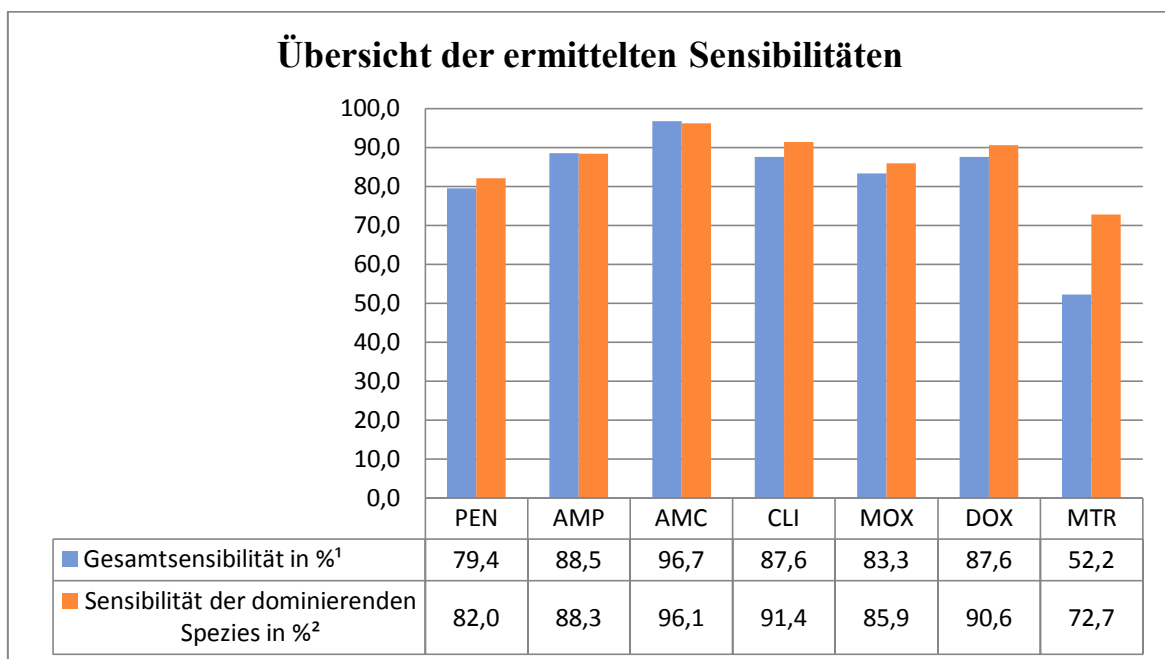


Abb. 9: Übersicht der untersuchten Antibiotika und der ermittelten Sensibilitäten

¹ n_{gesamt}=209 anaerobe Erregerspezies

² n_{dominierende Spezies}=128 (*Prevotella spp.* n=74, *Porphyromonas spp.* n=4, *Fusobacterium spp.* n=36 und *Peptostreptococcus spp.* n=14)

getestete Antibiotika: PEN = Penicillin G, AMP = Ampicillin, AMC = Amoxicillin/Clavulansäure, CLI = Clindamycin, MOX = Moxifloxacin, DOX = Doxycyclin, MTR = Metronidazol

5.3.2 Penicillin G

Die Gesamtsensibilität für Penicillin G lag bei 79,4 %. Die Sensibilität der dominierenden Spezies betrug 82 %. Die niedrigste In-vitro-Wirksamkeit wurde für die sonstigen gramnegativen Stäbchen (63,6 %) und *Veillonella spp.* (56 %) ermittelt (Tab. 5).

Tab. 5: MHK-Werte und Sensibilitäten für Penicillin G

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	≤0,063 - >8	≤0,063	>8	81,6
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,063 - >8	≤0,063	>8	75
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,063 - >8	≤0,063	0,25	86,1
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	≤0,063 - >8	≤0,063	8	63,6
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,063 - >8	0,125	>8	56
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	≤0,063 - >8	≤0,063	0,125	93,3
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	≤0,063 - >8	≤0,063	0,25	80
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,063 - 0,5	≤0,063	0,125	92,9

Die MHK₉₀ von pigmentierten und nicht pigmentierten *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, sonstigen gramnegativen Stäbchen sowie von *Veillonella spp.* lag mit ≥8 µg/ml im resistenten Bereich. Weiterhin ergab sich eine bimodale Verteilung der MHK-Werte mit sensiblen Stämmen bei niedrigen MHK-Werten und Stämmen mit Resenzeigenschaften bei hohen MHK-Werten (Abb. 10, Anhang Tab. 1).

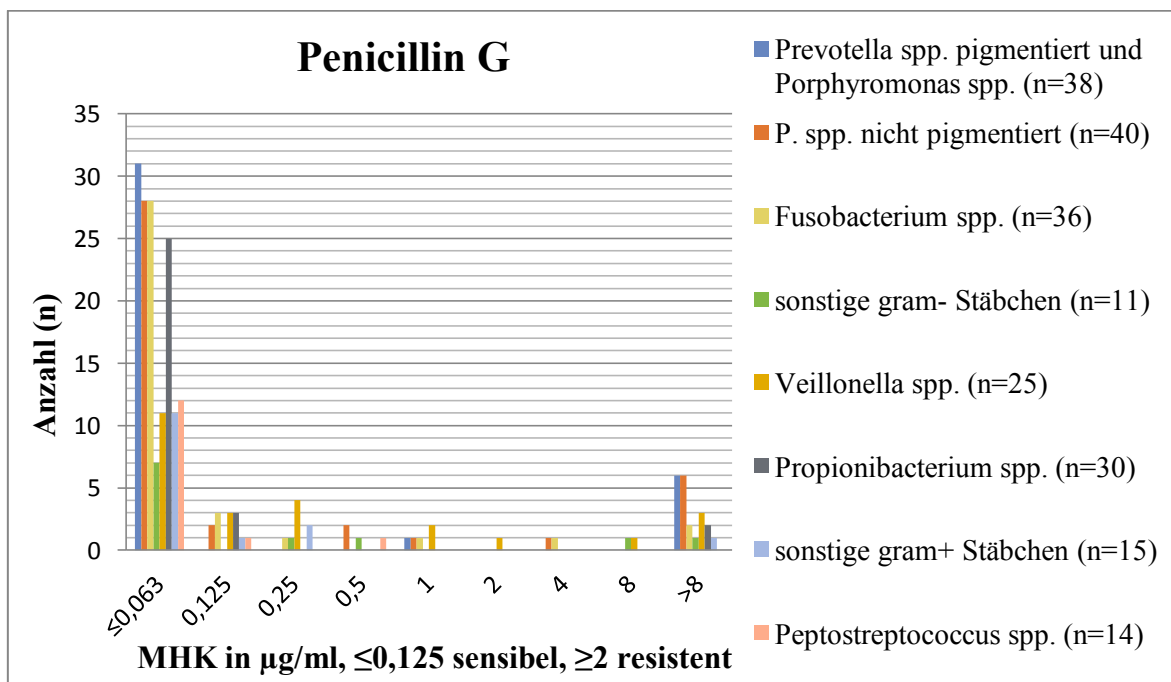


Abb. 10: MHK-Verteilung für Penicillin G

5.3.3 Ampicillin

Die Gesamtsensibilität für Ampicillin betrug 88,5 %, die Sensibilität der dominierenden Spezies lag bei 88,3 %. Die niedrigste ermittelte In-vitro-Wirksamkeit ergab sich für *Veillonella spp.* mit 76 % (Tab. 6).

Tab. 6: MHK-Werte und Sensibilitäten für Ampicillin

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	≤0,063 - >8	≤0,063	>8	84,2
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,063 - >8	0,125	8	82,5
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,063 - >8	≤0,063	0,5	94,4
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	≤0,063 - >8	≤0,063	8	81,8
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,063 - >8	0,25	>8	76
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	≤0,063 - >8	0,25	0,5	96,7
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	≤0,063 - 1	0,125	0,5	100
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,063 - 0,5	≤0,063	0,125	100

Für Ampicillin lag die MHK₉₀ mit ≥8 µg/ml für *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, sonstige gramnegative Stäbchen und für *Veillonella spp.* im Bereich der reduzierten Empfindlichkeit (intermediär und resistent). Die bimodale Verteilung der MHK-Werte für Ampicillin verdeutlicht Abbildung 11 (Anhang Tab. 2).

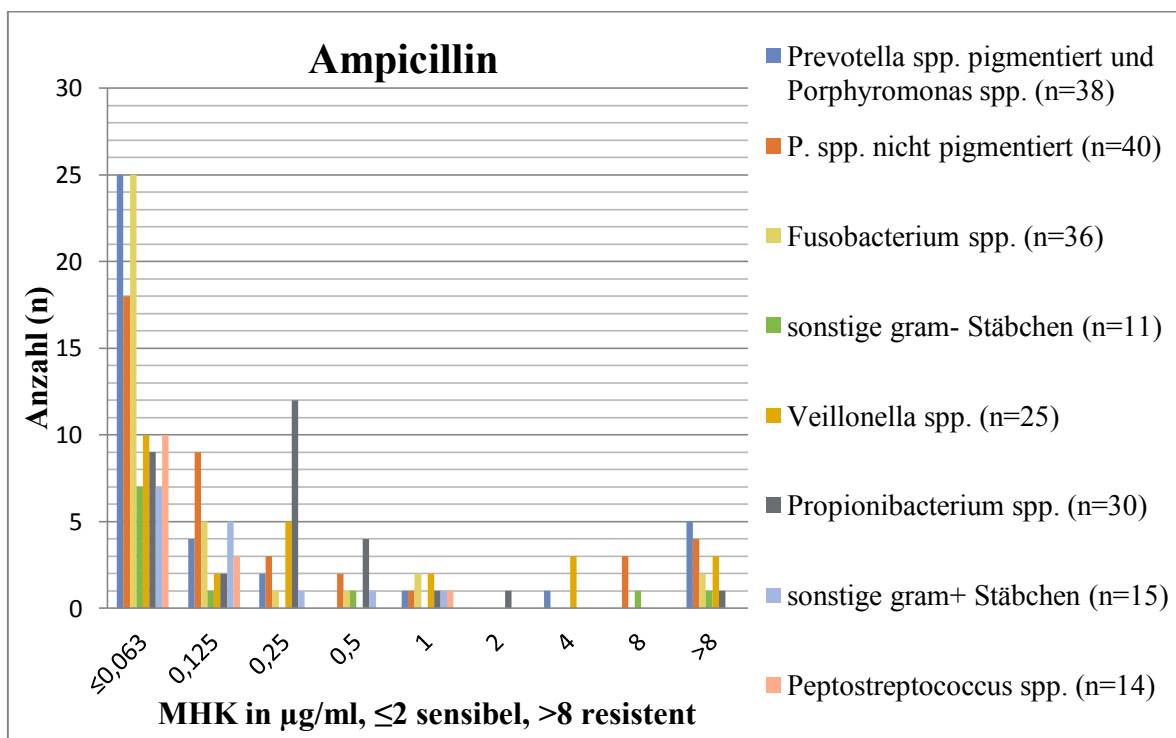


Abb. 11: MHK-Verteilung für Ampicillin

5.3.4 Amoxicillin/Clavulansäure

Die In-vitro-Wirksamkeit für Amoxicillin mit Clavulansäure lag zwischen 90,9 % und 100 % (Tab. 7). Die Gesamtsensibilität und die Sensibilität der dominierenden Spezies waren mit 96,7 % und 96,1 % die höchsten Sensibilitäten unter den getesteten Antibiotika.

Tab. 7: MHK-Werte und Sensibilitäten für Amoxicillin/Clavulansäure

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	≤0,5/0,25 - 32/16	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	97,4
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,5/0,25 - 8/4	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	97,5
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,5/0,25 - 16/8	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	94,4
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	≤0,5/0,25 - 4/2	≤0,5/0,25	2/1	90,9
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,5/0,25 - 4/2	≤0,5/0,25	2/1	96
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	≤0,5/0,25 - 1/0,5	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	100
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	100
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,5/0,25 - 4/2	≤0,5/0,25	≤0,5/0,25	92,9

Für alle getesteten Stämme lag die MHK₉₀ im sensiblen Bereich (≤2/1 µg/ml). Lediglich sieben der 209 Isolate zeigten eine MHK im Bereich der reduzierten Empfindlichkeit (intermediär und resistent) (Abb. 12, Anhang Tab. 3).

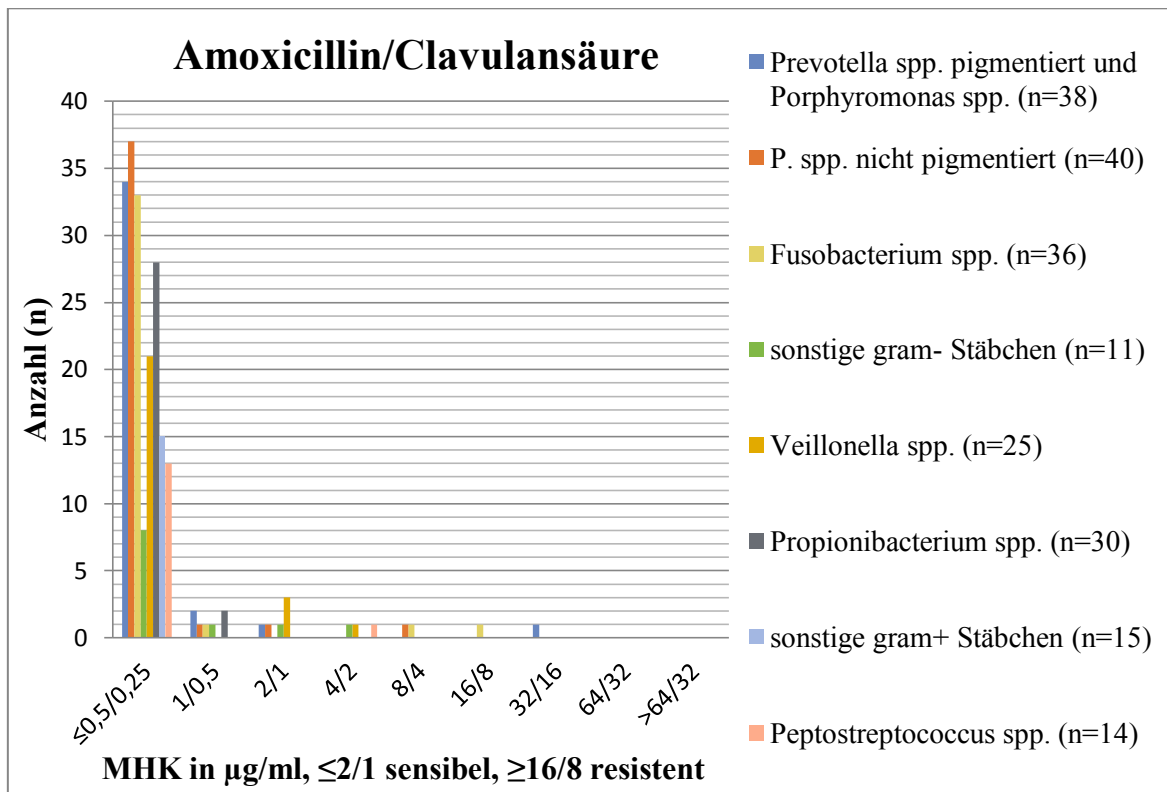


Abb. 12: MHK-Verteilung für Amoxicillin mit Clavulansäure

5.3.5 Clindamycin

Die Gesamtsensibilität von Clindamycin lag bei 87,6 %. Die Sensibilität der dominierenden Spezies betrug 91,4 %. Die niedrigste In-vitro-Wirksamkeit zeigten die sonstigen gramnegativen Stäbchen (72,7 %) und *Veillonella spp.* (76 %) (Tab. 8).

Tab. 8: MHK-Werte und Sensibilitäten für Clindamycin

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	≤0,063 - >8	≤0,063	8	86,8
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,063 - >8	≤0,063	>8	87,5
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,063 - 4	≤0,063	0,25	97,2
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	≤0,063 - >8	0,25	8	72,7
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,063 - >8	≤0,063	>8	76
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	≤0,063 - >8	0,25	1	90
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	≤0,063 - 4	0,25	4	80
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,063 - 0,5	0,125	0,25	100

Lediglich für *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* und *Peptostreptococcus spp.* lag die MHK₉₀ im sensiblen Bereich (≤1 µg/ml). Abbildung 13 zeigt die bimodale Verteilung der MHK-Werte für Clindamycin mit sensiblen Isolaten bei niedrigen MHK-Werten und Isolaten mit Resistenzeigenschaften bei hohen MHK-Werten (Anhang Tab. 4).

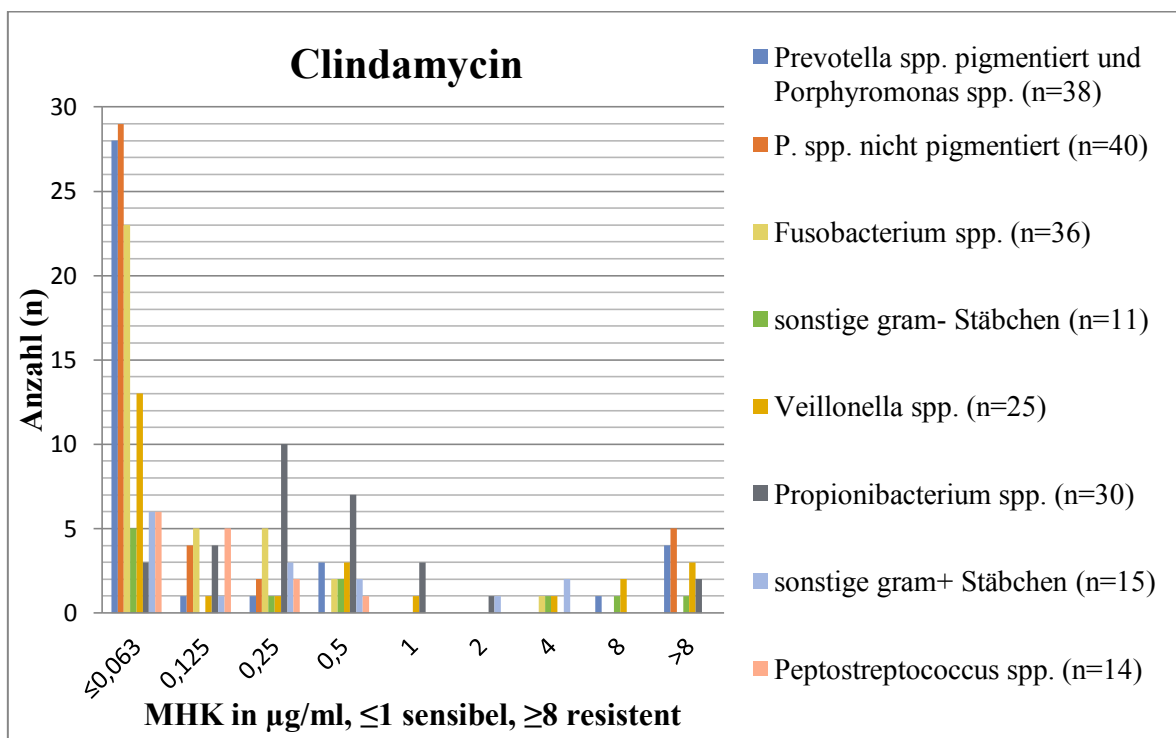


Abb. 13: MHK-Verteilung für Clindamycin

5.3.6 Moxifloxacin

Die Gesamtsensibilität für Moxifloxacin betrug 83,3 %. Die Sensibilität der dominierenden Spezies lag bei 85,9 %. Die Einzelwerte zeigt Tabelle 9.

Tab. 9: MHK-Werte und Sensibilitäten für Moxifloxacin

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	0,125 - >8	0,5	1	89,5
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,063 - >8	0,5	4	70
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,063 - 4	0,25	1	97,2
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	≤0,063 - >8	0,5	8	63,6
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,063 - >8	0,25	8	84
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	≤0,063 - >8	1	2	83,3
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	0,125 - 8	0,5	4	73,3
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,063 - 2	0,25	0,5	92,9

Nur für *Prevotella spp.* pigmentiert, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* und *Peptostreptococcus spp.* lag die MHK₉₀ im Bereich der hohen Empfindlichkeit (≤1 µg/ml). Für Moxifloxacin wich das Verteilungsmuster der MHK-Werte im Vergleich zu den anderen untersuchten Antibiotika ab (Abb. 14, Anhang Tab. 5).

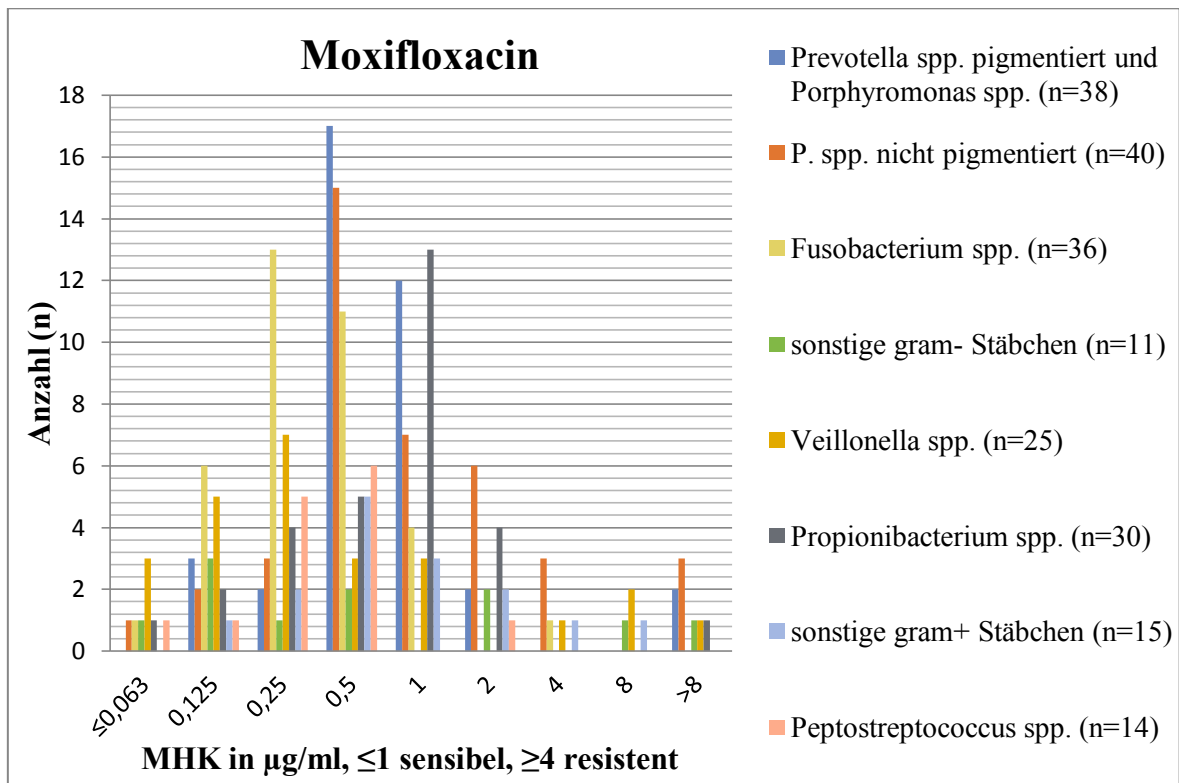


Abb. 14: MHK-Verteilung für Moxifloxacin

5.3.7 Doxycyclin

Die Gesamtsensibilität für Doxycyclin lag bei 87,6 %, die Sensibilität der dominierenden Spezies betrug 90,6 %. Die niedrigste ermittelte In-vitro-Wirksamkeit ergab sich wiederholt für *Veillonella spp.* mit 76 % (Tab. 10).

Tab. 10: MHK-Werte und Sensibilitäten für Doxycyclin

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	0,125 - 16	≤0,125	2	84,2
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,125 - 8	≤0,125	2	87,5
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,125 - 8	≤0,125	0,5	97,2
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	≤0,125 - 2	0,25	1	90,9
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,125 - >16	0,5	8	76
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	≤0,125 - 8	0,5	2	83,3
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	≤0,125 - 8	0,5	4	86,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,125 - 1	≤0,125	0,5	100

Mit Ausnahme von *Fusobacterium spp.*, sonstigen gramnegativen Stäbchen und *Peptostreptococcus spp.* lag die MHK₉₀ im Bereich der reduzierten Empfindlichkeit (>1 µg/ml). Die MHK-Verteilung für Doxycyclin zeigt Abbildung 15 (Anhang Tab. 6).

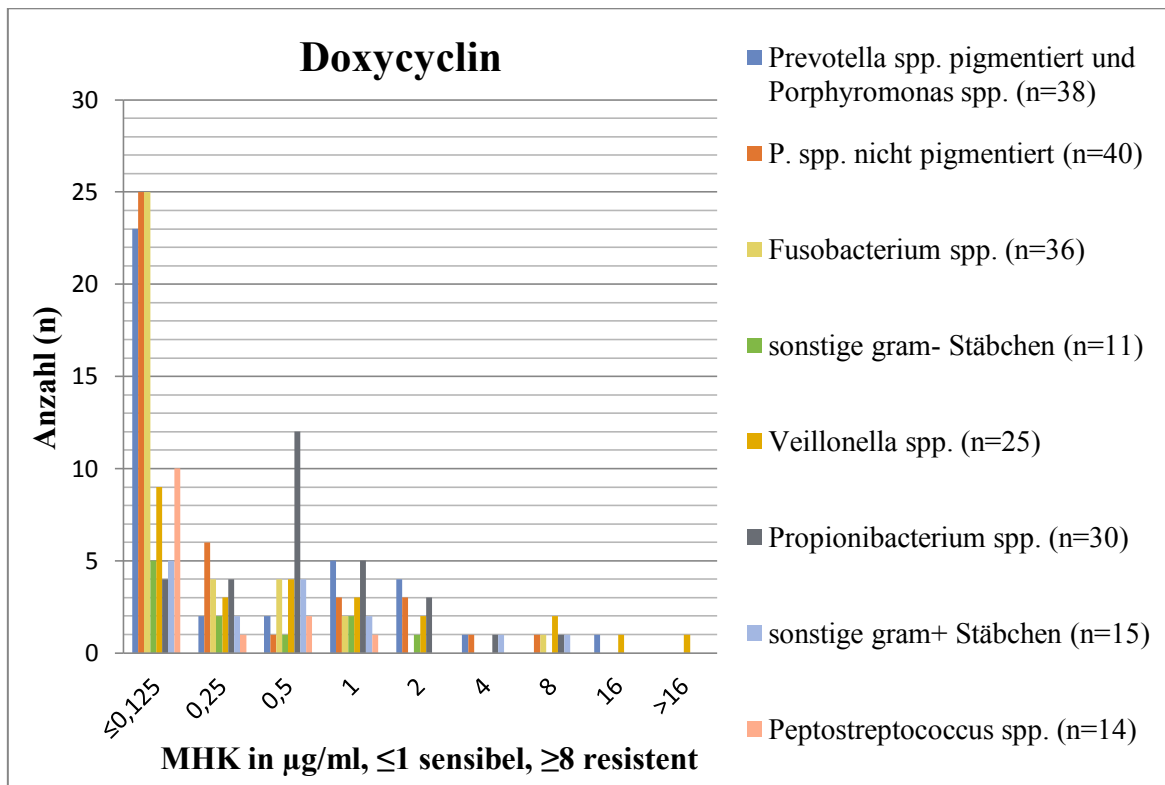


Abb. 15: MHK-Verteilung für Doxycyclin

5.3.8 Metronidazol

Für Metronidazol lag die In-vitro-Wirksamkeit in dieser Studie zwischen 0 % und 75 % (Tab. 11). Hier ergab sich mit 52,2 % die niedrigste Gesamtsensibilität und mit 72,7 % die niedrigste Sensibilität der dominierenden Spezies von allen getesteten Antibiotika.

Tab. 11: MHK-Werte und Sensibilitäten für Metronidazol

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	MHK range in µg/ml	MHK ₅₀ in µg/ml	MHK ₉₀ in µg/ml	Sensibilität in %
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	≤0,25 - >32	1	>32	68,4
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	≤0,25 - >32	1	32	75
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	≤0,25 - >32	≤0,25	>32	75
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	0,25 - >32	32	>32	36,4
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	≤0,25 - >32	32	>32	32
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	>32	>32	>32	0
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	≤0,25 - >32	>32	>32	26,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	≤0,25 - >32	1	>32	71,4

Entsprechend der niedrigen Sensibilitätswerte lag die MHK₉₀ bei allen Keimgruppen im resistenten Bereich (≥8 µg/ml). Die Verteilung der MHK-Werte für Metronidazol zeigt die reduzierte Empfindlichkeit im Detail (Abb. 16, Anhang Tab. 7).

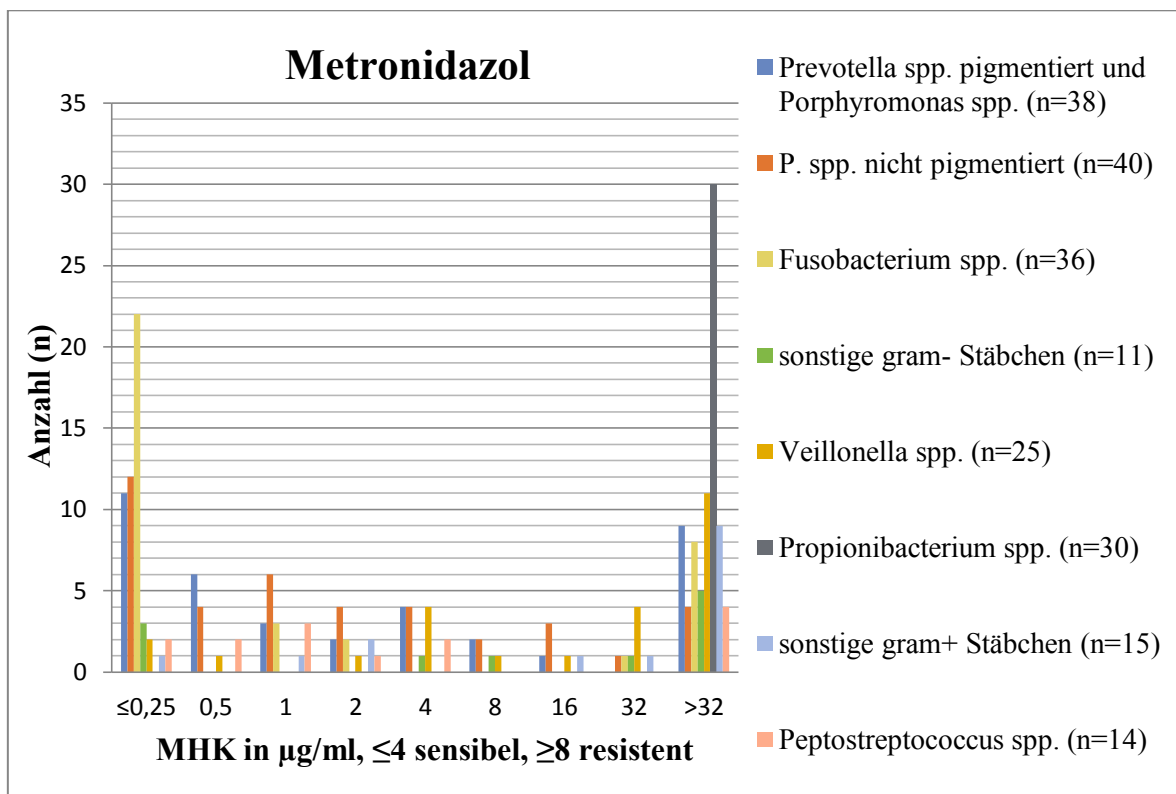


Abb. 16: MHK-Verteilung für Metronidazol

5.3.9 Vergleich 1997/1998 mit 2009/2010

Für vier der sieben in dieser Studie untersuchten Antibiotika war ein Vergleich zu den zwölf Jahre zuvor am Universitätsklinikum Jena erhobenen Daten möglich. Das waren Penicillin G, Clindamycin, Doxycyclin und Metronidazol. Für diese Antibiotika wurden die Sensibilitäten für die dominierenden Spezies dentogener Infektionen (*Prevotella spp.* pigmentiert, *Prevotella spp.* nicht pigmentiert, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* und *Peptostreptococcus spp.*) verglichen (Tab. 12).

Tab. 12: Vergleich der Sensibilitäten für die dominierenden Spezies von 1997/1998 mit 2009/2010

		Sensibilität in %		Sensibilität in %	
		n _{1997/1998}	1997/1998	n _{2009/2010}	2009/2010
PEN	<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i>	74	50,9	38	81,6
	<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert	63	50	40	75
	<i>Fusobacterium spp.</i>	39	53	36	86
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33	32	14	93
	Summe	209	48,0	128	82,0
CLI	<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i>	74	100	38	86,8
	<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert	63	93	40	87,5
	<i>Fusobacterium spp.</i>	39	100	36	97,2
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33	83	14	100
	Summe	209	95,2	128	91,4
DOX	<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i>	74	84,4	38	84,2
	<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert	63	69	40	87,5
	<i>Fusobacterium spp.</i>	39	88	36	97,2
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33	34	14	100
	Summe	209	72,5	128	90,6
MTR	<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i>	74	100	38	68,4
	<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert	63	100	40	75
	<i>Fusobacterium spp.</i>	39	100	36	75
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33	100	14	71,4
	Summe	209	100,0	128	72,7

PEN = Penicillin G, CLI = Clindamycin, DOX = Doxycyclin, MTR = Metronidazol

Aus den Sensibilitäten der dominierenden Spezies wurden die Summen errechnet und in Abbildung 17 grafisch dargestellt. Für Penicillin G ergab sich ein Sensibilitätszuwachs um 34,0 % gefolgt von Doxycyclin mit 18,1 %. Für Clindamycin wurde eine leichte Abnahme der Sensibilität ermittelt (3,8 %). Metronidazol zeigte einen starken Sensibilitätsverlust um 27,3 %.

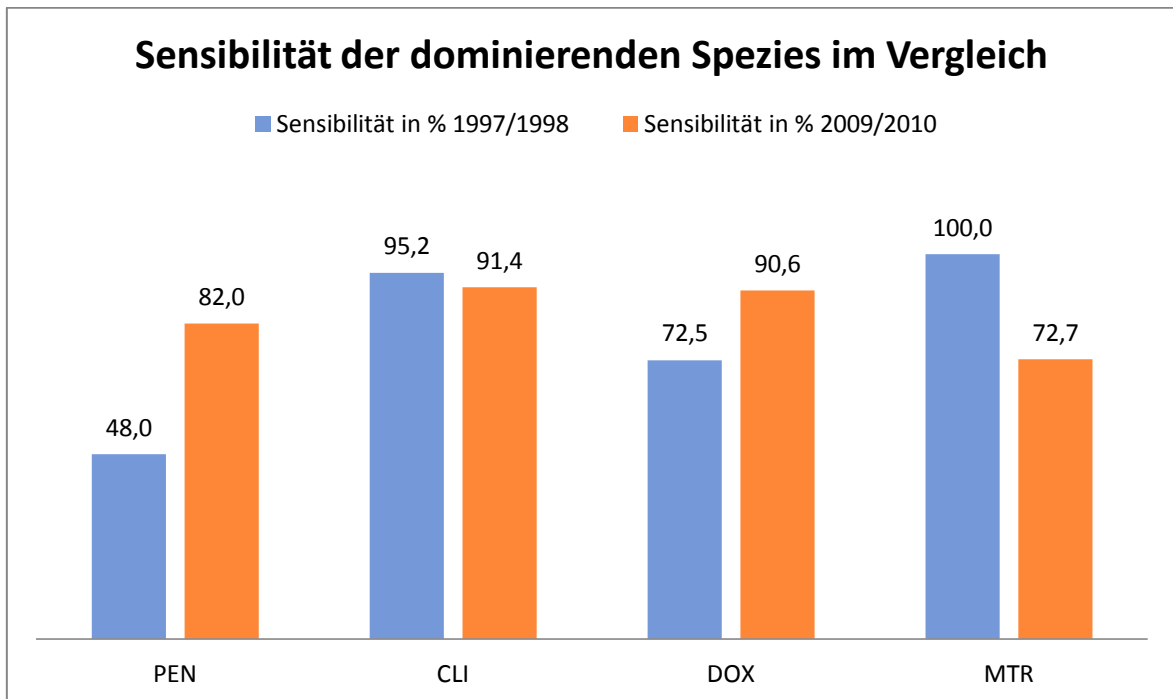


Abb. 17: Vergleich der Sensibilitäten für die dominierenden Spezies zusammengefasst (*Prevotella spp.* pigmentiert, *Prevotella spp.* nicht pigmentiert, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* und *Peptostreptococcus spp.*) für die Jahre 1997/1998 und 2009/2010 für die Antibiotika: PEN = Penicillin G, CLI = Clindamycin, DOX = Doxycyclin, MTR = Metronidazol

6 Diskussion

Durch den Antibiotikaeinsatz seit 1940 wird ein erhöhter Selektionsdruck auf Bakterien ausgeübt. Bereits im ersten Jahr der Anwendung von Penicillin wurden resistente Spezies entdeckt (Abraham und Chain 1940). Seither sind über 70 Jahre vergangen und die bakterielle Resistenzentwicklung gegen Antibiotika ist ein brisantes Thema weltweit geworden. Vor allem, da es durch resistente Bakterien zu einem Therapieversagen oder sogar einem letalen Ausgang kommen kann.

Mit dem Resistenzproblem wird auf zweierlei Weise umgegangen: Zum einen werden Ursachen für die Resistenzentwicklung und Wege zu deren Bekämpfung gesucht. So gilt nicht nur der Antibiotikaeinsatz beim Menschen, sondern auch der Einsatz in der Massentierhaltung, als das Reservoir für resistente Bakterien und damit als die Quelle für die Ausbreitung von Resistenzgenen (Hawkey und Jones 2009). Dabei ist der restriktive Einsatz von Antibiotika entscheidend für die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen (Eckert 2004). Denn es werden in Ländern mit höherem Antibiotikakonsum höhere Antibiotikaresistenzen ermittelt (Goossens et al. 2005). Statistisch liegt Deutschland bei den ambulanten Antibiotikaverordnungen in Europa im unteren Drittel hinter der Schweiz und den Niederlanden (GERMAP 2010). Weiterhin wurde 2008 die Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART) vom Bundesministerium für Gesundheit ins Leben gerufen (Barger et al. 2008).

Zum anderen werden die Resistenzentwicklungen überwacht, um auf Veränderungen reagieren zu können. Dies geschieht im Rahmen gezielter Studien und durch routinemäßige Datenerfassung. So ist die Antibiotika-Resistenz-Surveillance am Robert Koch-Institut eine flächendeckende Datenbank zur Überwachung der Resistenzentwicklung von wichtigen Infektionserregern in Deutschland, sowohl stationär als auch ambulant (Noll et al. 2007). Mit GERMAP 2010 existiert außerdem ein umfangreicher Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzsituation in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.

Für die Zahnmedizin gibt es bisher jedoch keine systematische Erfassung erhobener Daten zur Resistenzsituation und Resistenzentwicklung (Al-Nawas 2009). Die oralen Anaerobier als vorherrschende Erreger in dentogenen Infektionen werden auch nicht routinemäßig auf Resistenzen getestet. Die Antibiose wird empirisch anhand durchgeführter Studien und verfügbarer Leitlinien gewählt. Allerdings stammen die vorhandenen Daten überwiegend

aus dem stationären Bereich mit kritischem Patientenkollektiv (Al-Nawas 2009). So wurde in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena zuletzt 1997/1998 eine Datenerhebung durchgeführt (Korn-Stemme 2002). Für die Zukunft fordern Sweeney et al. (2004) Studien, Überwachungssysteme und Verschreibungsrichtlinien zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen in der Zahnmedizin.

Somit sollten Studien regelmäßiger durchgeführt werden, um anhand von Verlaufsbeobachtungen und Vergleichen mit retrospektiven Daten aktuelle Empfehlungen für die Initialtherapie geben zu können. In verschiedenen Regionen sind dabei unterschiedliche Resistenzentwicklungen möglich. Daher verwundern unterschiedliche Antibiotikaempfehlungen nicht. Schließlich bedarf es der entsprechenden Aktualisierung von übergreifenden Leitlinien. So ist die Stellungnahme der DGZMK zur adjuvanten Antibiose in der zahnärztlichen Praxis zehn Jahre alt und die letzte Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie wurde vor sechs Jahren veröffentlicht (Al-Nawas 2002, Lode et al. 2006). Die Leitlinie der DGMKG zu odontogenen Infektionen und Abszessen gibt es seit vier Jahren (Piesold et al. 2008). Für sie findet aktuell eine Überprüfung statt.

In Deutschland empfiehlt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie Amoxicillin mit Clavulansäure als Mittel der Wahl. Als Ausweichpräparate werden Clindamycin, Makrolide oder Penicillin V aufgeführt (Lode et al. 2006). Die Leitlinie der DGMKG empfiehlt in erster Linie Penicillin V oder ein Aminopenicillin mit Betalactamase-Inhibitor als Mittel der Wahl und nennt als Alternativen Clindamycin, Cephalosporine, neuere Makrolide und Metronidazol (Piesold et al. 2008). Eine Untersuchung der Verschreibungsgewohnheiten deutscher Zahnärzte zeigte jedoch Diskrepanzen zu den wissenschaftlichen Empfehlungen auf. So wurde in Deutschland von September 2008 bis August 2009 Clindamycin mit 50,3 % am häufigsten verordnet (Halling 2010). Schmalspektrumpenicilline wurden in 22,4 % der Fälle und Amoxicillin in 19,6 % der Fälle verschrieben. 3,3 % entfielen auf Tetracycline und 4,4 % auf andere Antibiotika. In anderen europäischen Ländern wurde Amoxicillin mit oder ohne Clavulansäure am häufigsten verschrieben, Clindamycin hingegen spielte eine untergeordnete Rolle (Poveda Roda et al. 2007, Halling 2010). Auch die Arzneimittelkommission der Zahnärzte betont, dass Clindamycin nicht gegenüber Amoxicillin mit Clavulansäure zu bevorzugen ist (Schindler et al. 2011). Eine entsprechende Berücksichtigung sollte erfolgen. Auch eine

Befragung niedergelassener Zahnärzte in Norddeutschland zeigte, dass Fortbildungen zur aktuellen Resistenzsituation und Verschreibungsempfehlungen für viele Zahnärzte wünschenswert sind (von Lübcke 2009).

Zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen muss der Einsatz von Antibiotika durch eine rationalere Verschreibung gesenkt werden (Martin 2010). Beispielsweise wären computergestützte Entscheidungshilfen eine Möglichkeit die Rezeptierung zu kontrollieren (Lee 2008). Erste und wichtigste Maßnahme bei odontogenen Abszessen stellen nach wie vor die Inzision, Drainage und Ursachenbeseitigung dar (Gill und Scully 1990, Martin et al. 1997). Eine adjuvante systemische Antibiose sollte unter strenger Indikation ausschließlich bei odontogenen Abszessen mit Zeichen systemischer Beteiligung und bei Patienten mit allgemeinmedizinischen Risikofaktoren durchgeführt werden. Die Therapie sollte nur solange fortgeführt werden, bis die Allgemeinsymptome abklingen, womit in der Regel nach zwei bis drei Tagen zu rechnen ist (Martin et al. 1997, Ellison 2011). Denn es werden umso mehr resistente Bakterienspezies selektiert, je länger die Therapie andauert (Kuriyama et al. 2000a, Martin 2010). Handelt es sich allerdings um einen immunsupprimierten Patienten, wie beispielsweise unter Bisphosphonattherapie, wird eine Antibiose über den gesamten Zeitraum der primären Wundheilung bis zur Nahtentfernung gefordert (Grötz und Kreusch 2006). Da zukünftig mit einer Zunahme von Risikopatienten in der zahnärztlichen Praxis zu rechnen ist, sollten diesbezüglich die Empfehlungen der Fachgesellschaften bei der Antibiose odontogener Infektionen Berücksichtigung finden.

Antibiotika haben nicht die Bedingung gegen alle Erregerspezies eines Abszesses wirksam zu sein. Ein Antibiotikum ist trotz Wirkungslücken erfolgreich, wenn der bakterielle Synergismus geschwächt wird (Moenning et al. 1989). Dies wird durch Inzision und Drainage erreicht und gegebenenfalls durch eine systemische Antibiose unterstützt. Wurde ein Patient kürzlich mit einem Antibiotikum behandelt, sollte von einem erneuten Einsatz der gleichen Substanz nach kurzer Zeit abgesehen werden, da mit einem Vorhandensein von Resistenzen zu rechnen ist. Dieser Umstand gilt übergreifend für die Zahn- und Humanmedizin. So konnten Kuriyama et al. (2000a) nach einer unmittelbar vorangegangenen Gabe von Betalactam-Antibiotika 39 % Betalactamase-produzierende Bakterien nachweisen. Ohne vorherige Antibiose wurden lediglich 11 % Betalactamase-produzierende Bakterien ermittelt.

Auch eine zu niedrige Antibiotikadosierung während der Behandlung kann Antibiotikaresistenzen induzieren. Generell ist akzeptiert, dass die Konzentration des

Antibiotikums an der infizierten Stelle mindestens das Vierfache der MHK der beteiligten Bakterien erreichen soll, was mit den Standarddosierungen der gebräuchlichen Antibiotika erreicht wird (Martin 2010). Vergleicht man die deutsche Stellungnahme der DGZMK (Al-Nawas 2002) mit Ellison (2011) aus England, wird hierzulande bei den üblichen Antibiotika jedoch die doppelte Dosis empfohlen. Eine europaweit geltende Einheitlichkeit sollte diskutiert werden.

6.1 Methodendiskussion

Die Bestimmung bakterieller Resistenzen gegen Antibiotika erfolgt typischerweise *in vitro*, um die Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe keimspezifisch zu untersuchen. Auch gibt es Studien, die zusätzlich den klinischen Erfolg der gewählten Antibiose in Bezug zur *In-vitro*-Bestimmung betrachten. So berücksichtigen Warnke et al. (2008) neben *in vitro* ermittelten Resistenzen auch den Therapieerfolg. Klinische Symptome allein sind aufgrund mangelnder Objektivität als ungünstig einzuordnen (Markgraf 2000). Für die Ermittlung bakterieller Resistenzen ist daher die *In-vitro*-Bestimmung notwendig. Jedoch muss hier eine direkte Übertragung von *in vitro* ermittelten Ergebnissen kritisch gesehen werden, da die Bedingungen *in vitro* nicht den tatsächlichen Lebens- und Umgebungsbedingungen *in vivo* entsprechen.

Die *In-vitro*-Untersuchung von anaeroben Bakterien ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden, was trotz verbesserter Transport-, Kultivierungs- und Identifizierungsmethoden auch aktuell noch Bedeutung hat (Nagy et al. 2006). Daneben benötigen Anaerobier mit bis zu sieben bis zehn Tagen viel Zeit zum Wachsen (Poeschl et al. 2010). Es finden sich daher immer wieder Abstriche ohne Wachstumserfolg, was in der vorliegenden Untersuchung der Fall war und auch aus anderen Untersuchungen bekannt ist (Kuckein 2003, Poeschl et al. 2011, Sánchez et al. 2011). Weiterhin kann es zu falsch-negativen Ergebnissen kommen, wenn Patienten antibiotisch vorbehandelt sind oder wenn Pus aus dem Zentrum des Abszesses entnommen wird, die Bakterien in diesem Bereich aber abgestorben sind (Dahlén 2002). Auch werden bei der Entnahme per Aspiration mehr Anaerobier als bei der Entnahme per Abstrich gefunden (Poeschl et al. 2011). Jedoch gelingt eine Aspiration nicht immer, so konnten Poeschl et al. (2011) bei 89 Entnahmen nur 25 Mal erfolgreich aspirieren.

Für den Transport von anaeroben Keimen stehen verschiedene geeignete Transportmedien zur Verfügung. Sie sollen das Überleben der Bakterien bei gleichzeitigem Schutz vor schnell wachsenden Spezies sichern (Stoner et al. 2008). So kommt es innerhalb von vier Stunden bis zur Kultivierung bei Raumtemperatur zu keinem quantitativen Verlust und bei 4 °C verlängert sich die Transportzeit (van Steenberg et al. 1993). Für den Transport gilt: Die Kultivierung sollte schnellstmöglich erfolgen und die Sauerstoffexpositionszeit so kurz wie möglich gehalten werden.

Das Wachstum anspruchsvoller anaerober Bakterienspezies ist weiterhin von den Nährstoffen des Kultivierungsmediums, dem pH-Wert, der Temperatur, der Atmosphäre und der Konkurrenz schnell wachsender Spezies abhängig. Sind für eine Spezies nicht die nötigen Wachstumsvoraussetzungen gegeben, ist eine Kultivierung nicht erfolgreich. Daher sollten verschiedene Kultivierungsmethoden angewandt werden (Vartoukian et al. 2010). Auch kann das Wachstum einer Bakterienspezies vom Vorhandensein anderer Spezies innerhalb eines Biofilms abhängig sein und damit in Reinkultur nicht stattfinden (Wade 2002). Aktuell konnten Sizova et al. (2012) mit speziell entwickelten Kultivierungsmethoden anaerobe Spezies kultivieren, die bisher nur durch molekulare Methoden identifiziert wurden.

Die klassische phänotypische Identifizierung erfolgt durch morphologische Unterschiede und biochemische Tests, wie beispielsweise Gramfärbung, enzymatische Reaktionen und Gaschromatographie. Sie ist jedoch zeitaufwendig und arbeitsintensiv (Downes et al. 1999). Zur schnelleren Identifizierung ist Rapid ID 32A (Firma bioMérieux®) ein kommerziell erhältliches System. Hier werden unabhängig vom Bakterienwachstum innerhalb von vier Stunden Inkubation unter aeroben Bedingungen die enthaltenen Substrate durch die bakteriellen Enzyme hydrolysiert (Downes et al. 1999). Jedoch ist die Anzüchtung einer Bakterienreinkultur vorab unabdingbar. Downes et al. (1999) konnten mit Rapid ID 32A im Vergleich zur klassischen Identifizierung von 460 Isolaten 61 % korrekt identifizieren, weitere 21 % mit Hilfe zusätzlicher Tests, 13 % wurden auf Genus-Ebene richtig identifiziert und 5 % wurden falsch identifiziert. Bakterienspezies, die nicht in der Datenbank vorhanden sind, wurden zur Hälfte korrekt nicht identifiziert und jedoch zur Hälfte falsch identifiziert.

Die Erreger oraler Krankheiten und deren Therapie basieren bisher auf den Ergebnissen der Kultivierung und klassischen bzw. konventionellen Identifizierung. Jedoch können zirka die Hälfte der oral vorkommenden Spezies nicht kultiviert werden (Olsen et al.

2009). Mittels DNA-Untersuchung können jedoch bereits über 600 verschiedene orale Bakterienspezies identifiziert werden. Eine Übersicht darüber gibt seit 2008 die Human Oral Microbiome Database auf <http://www.homd.org> (Dewhirst et al. 2010). Diese genotypische Identifizierung mittels molekularer Methoden ohne Kultivierung erweitert dabei das Verständnis über die pathogene Flora in odontogenen Abszessen (Robertson und Smith 2009). Vergleiche zwischen konventioneller und molekularer Identifizierung sind dabei als wichtige Aufklärung über die Erreger odontogener Abszesse zu sehen. So konnten Riggio et al. (2007) mittels PCR doppelt so viele Spezies im Vergleich zur Kultivierung identifizieren und dabei gleichzeitig die Häufigkeitsverteilung ermitteln. Weiterhin ist durch molekulargenetische Methoden eine schnellere Diagnosestellung möglich. Für die Diagnostizierung parodontalpathogener Keime sind beispielsweise bereits kommerzielle Testsysteme erhältlich (Nagy et al. 2006). Jedoch sind sie für viele Labore noch zu kostenintensiv.

Die Ermittlung von Resistenzen anaerober bakterieller Infektionserreger erfolgt durch die Bestimmung der MHK. Die geeigneten Methoden hierfür sind die Agar-Dilution, die Bouillon-Dilution und der E-Test. Dabei wird eine geometrische Verdünnungsreihe eines Antibiotikums mit einer standardisierten Bakterienmenge inkubiert. Der Mikrobouillonverdünnungstest ist hierfür die Referenzmethode der DIN-Norm (DIN 58940-83 2004). Dieser Test eignet sich, um routinemäßig viele Antibiotika gleichzeitig zu prüfen, da hierfür Mikrotitrationsplatten erhältlich sind, die verschiedene Antibiotika enthalten. Die Agar-Dilution als Referenzmethode der CLSI-Norm ist hingegen ein sehr aufwändiges Verfahren (Olsson-Liljequist und Nord 1994). Der E-Test eignet sich ebenfalls um routinemäßig viele Antibiotika gleichzeitig zu testen, da hier vorgefertigte Antibiotikastreifen verfügbar sind. Der Agar-Diffusionstest wiederum eignet sich aufgrund des langsamen Wachstums der Anaerobier nicht (Olsson-Liljequist und Nord 1994). Auch der Betalactamase-Test allein gibt nur begrenzte Auskunft für Betalactam-Antibiotika. Allerdings kann bei negativem Testergebnis eine Resistenz durch die anderen existierenden Resistenzmechanismen nicht ausgeschlossen werden (Goldstein und Citron 2011).

Je nach Testverfahren, Kulturmedium, Inokulum, Atmosphäre, Inkubationsdauer und subjektivem Ablesen können MHK-Ergebnisse variieren (Olsson-Liljequist und Nord 1994). Auch muss das gewählte Kulturmedium für das Bakterienwachstum geeignet sein und darf nicht mit den Antibiotika interagieren (Olsson-Liljequist und Nord 1994). Die

Standardisierung der Methodik und die Bewertung der Ergebnisse haben verschiedene Forschungsinstitute beschrieben. In Deutschland werden beispielsweise sowohl die DIN-Norm als auch die amerikanische CLSI-Norm verwendet (Rodloff et al. 2008). Diesbezüglich fällt auf, dass im Literaturvergleich fast ausschließlich mit der CLSI-Norm gearbeitet wurde. Je nach Institut können dabei die Standards und Grenzwerte variieren. Beim Vergleich der Ergebnisse mit anderen Arbeiten ist daher zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Grenzwerte je nach angewandtem Institut (DIN, CLSI, EUCAST) sowie Zeitpunkt vorliegen können. Gegenwärtig bemühen sich das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), das DIN und die International Organization for Standardization (ISO) um die Angleichung von Beurteilungskriterien der Sensibilitätstestung in Europa, um Testergebnisse vergleichbarer zu machen (Rodloff et al. 2008).

Die Grundlage für die Überwachung von Resistenzen sind die MHK-Werte. Dabei gibt die MHK-Verteilung genauen Aufschluss darüber, wie viele Erreger bei welcher Konzentration gehemmt werden. Eine Auskunft über den klinischen Erfolg gibt sie jedoch nicht direkt. Hierfür werden weitere beeinflussende Faktoren, wie die Pharmakokinetik, die Pharmakodynamik und die klinischen Prüfungen einbezogen (Rodloff et al. 2008). Daraus ergeben sich die Grenzwerte für die Kategorien sensibel (Therapieerfolg ist zu erwarten), intermediär (unsicherer Therapieerfolg) und resistent (Therapieerfolg ist trotz Anwendung der zugelassenen Höchstdosis nicht zu erwarten) (DIN 58940-1 2004). Vergleicht man die Ergebnisse verschiedener Studien, kann es durch unterschiedlich festgelegte Grenzwerte zu Fehlinterpretationen kommen (Rodloff et al. 2008).

Molekulare Methoden zur Ermittlung von Resistenzen haben den Vorteil, dass Resistenzgene auch von nicht-kultivierbaren anaeroben Spezies innerhalb kurzer Bearbeitungszeit mit hoher Genauigkeit ermittelt werden können. Jedoch heißt das Vorhandensein eines Resistenzgens nicht zwangsläufig, dass phänotypisch eine Resistenz gegen bestimmte Antibiotika ausgeprägt ist (Chroma und Kolar 2010). Auch können mit molekularen Resistenztestungen nur bekannte, keine neuen Resistenzmechanismen festgestellt werden (Woodford und Sundsfjord 2005). Aussagen zur MHK werden ebenfalls nicht getroffen. Demnach liefern sie derzeit nur zusätzliche detaillierte Informationen zur konventionellen phänotypischen Testung.

6.2 Ergebnisdiskussion

6.2.1 Patientengut

Eine Infektion im orofazialen Bereich ist in über 90 % der Fälle dentogener Ursache (Howaldt und Schmelzeisen 2002). Der Ursprung dafür sind die nekrotische Pulpa, Zahnfleischtaschen oder Komplikationen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Zu den typischen Krankheitsbildern zählen die apikale und marginale Parodontitis, die Perikoronitis, Alveolitis, Osteomyelitis, infizierte Wurzelreste und odontogene Zysten sowie Zahntraumata (Schwenzer und Ehrenfeld 2000, Dirks und Terezhalmay 2004). In Übereinstimmung dazu lagen die genannten Krankheitsbilder bei den Patienten dieser Studie vor. Dennoch ist ein Vergleich der Ursachen mit anderen Arbeiten aufgrund unterschiedlicher Einteilungen nur begrenzt möglich. Eick et al. (2000) und Sánchez et al. (2011) nennen wie in der vorliegenden Untersuchung sieben verschiedene Ursachen, wohingegen Kuriyama et al. (2007) und Lewis et al. (1995) in vier Gruppen unterteilen.

Häufigste Ursache des odontogenen Abszesses ist die apikale Parodontitis (Schwenzer und Ehrenfeld 2000). In Übereinstimmung war in dieser Studie die apikale Parodontitis mit 39 % der Fälle die häufigste Abszessursache. Eick et al. (2000) ermittelten bei ähnlichem Ursachenspektrum die apikale Parodontitis mit 64 % am häufigsten. Sánchez et al. (2011) nennen mit 34 % Karies sowie 5 % Endodontie vergleichbare Werte. Bei Kuriyama et al. (2007) macht der endodontische Ursprung mit 80 % den größten Anteil aus und Lewis et al. (1995) nennen 87 % der Ursachen dentoalveolär. Es ist denkbar, dass die hier separat genannten Ursachen (11 % infizierte Zysten, 9 % Wurzelreste und 5 % Traumata) mit eingeschlossen wurden.

Zu den Wundheilungsstörungen wurden infizierte Wunden, Osteomyelitiden, Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen und Osteoradionekrosen gezählt. Sie können sich infolge einer dentogenen Infektion und nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen manifestieren. So liegt beispielsweise eine Alveolitis vor, wenn es nach einer Zahnextraktion zu einer Infektion in der Alveole kommt. Durch pulpale oder parodontale Infektionen sowie durch infizierte Wunden nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen kann es zu einer akuten oder sekundär chronischen Osteomyelitis kommen (Al-Nawas und Ziegler 2009). Für Patienten unter Bisphosphonat-Therapie oder nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich erhöht sich das Risiko einer Kiefernekrose durch dentogene Infektionen und zahnärztlich-chirurgische Eingriffe. Leitsymptom ist dabei der langfristig

freiliegende Kieferknochen ohne Tendenz zur Sekundärheilung (Grötz und Diel 2005). Diese Patienten müssen daher vor der Behandlung der Grunderkrankung ein saniertes Gebiss haben, eine sehr gute Mundhygiene betreiben und in ein engmaschiges Recall aufgenommen werden (Grötz und Diel 2005, Jacobson et al. 2010).

In der vorliegenden Untersuchung machten die Wundheilungsstörungen 22 % der Fälle aus. Darunter waren zwölf Patienten mit infizierter Wunde oder Osteomyelitis, zwei Patienten mit Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose und zwei Patienten mit Osteoradionekrose. Eick et al. (2000) nennen 20 % infizierte Wunden nach Extraktion, Operation und Trauma. Bei Sánchez et al. (2011) machen 12 % der Fälle Infektionen nach Extraktion aus. Kuriyama et al. (2007) nennen lediglich 1 % Wundheilungsstörungen und Lewis et al. (1995) berichten von 3 % Osteomyelitis. Als mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Bezeichnungen ist die schwierige Abgrenzung von infizierten Wunden und Osteomyelitiden zu sehen. Eine Berücksichtigung von Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose sowie Osteoradionekrose erfolgte in diesen Untersuchungen allerdings nicht.

Kommt es zu einer Infektion über die Zahnfleischtasche, kann sich eine marginale Parodontitis mit Taschenabszess bilden. Die Perikoronitis ist dabei eine Sonderform der marginalen Parodontitis (Dahlén 2002). Hier kommt es zu einer Entzündung der bedeckenden Schleimhaut über durchbrechenden Zähnen. In der aktuellen Studie waren die marginale Parodontitis und die Perikoronitis mit jeweils 7 % vertreten. Ähnliche Werte ermittelten auch die anderen genannten Untersuchungen mit 7 % bis 15 % parodontalen Ursachen und 2 % bis 6 % Perikoronitiden (Lewis et al. 1995, Eick et al. 2000, Kuriyama et al. 2007, Sánchez et al. 2011).

In zahlreichen Untersuchungen kommen odontogene Abszesse häufiger bei männlichen Patienten vor. So waren bei Mischkowski et al. (1997) 64 %, bei Korn-Stemme (2002) 61 % und bei Poeschl et al. (2010) 59 % der Patienten Männer. Auch in dieser Studie überwog der Anteil des männlichen Geschlechts mit 68 % deutlich. Hingegen waren bei Warnke et al. (2008) 53 % der Patienten weiblich. Ob ein Überwiegen der männlichen Patienten aufgrund von Risikofaktoren, wie beispielsweise Komorbiditäten, Immunschwäche, Alkoholabusus, Rauchen und niedrigem sozio-ökonomischen Status, vorlag, kann demnach vermutet werden. Denn die Gefahr schwer verlaufender odontogener Infekte ist bei Risikopatienten signifikant höher (Mischkowski et al. 1997). So kam es am Klinikum Erfurt im Zeitraum von 1987 bis 1997 zu drei letalen Verläufen

bei Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen (Piesold et al. 1999). Aber auch bei jungen Patienten ohne Komorbiditäten ist bei stark virulenten Erregerspezies und komplizierter Lokalisation ein schwerer Abszessverlauf möglich (Fröbisch und Schultze-Mosgau 2011).

6.2.2 Erregerspektrum

In der Literatur herrscht Konsens, dass odontogene Infektionen in der Regel polymikrobielle aerob-anaerobe Mischinfektionen sind. Es werden durchschnittlich drei bis sechs aerobe und anaerobe Keime pro Isolat genannt, wobei die Anaerobier dabei überwiegen (Moenning et al. 1989, Lewis et al. 1995, Al-Nawas 2002, Eckert 2004). Polymikrobielle Infektionen sind typisch, da anaerobe und aerobe Spezies synergistisch Infektionen verursachen (Duerden 1994). Bereits vor 30 Jahren vermuteten Aderhold et al. (1981), dass durch den Sauerstoffverbrauch der Aerobier das Wachstum der Anaerobier begünstigt wird, sodass zu Beginn der Abszedierung die Aerobier und zu einem späteren Zeitpunkt die anaeroben Erregergemische dominieren. Unterstützung findet dies durch den hohen Anteil anaerober Erregerspezies in odontogenen Infektionen (Eckert 2004).

In der vorliegenden Arbeit waren 83 % der Isolate aerob-anaerobe Erregergemische, 5 % rein anaerobe Infektionen und 12 % rein aerobe Infektionen. Andere Untersuchungen nennen mit 58 % bis 71 % niedrigere Werte für aerob-anaerobe Erregergemische, mit 15 % bis 39 % höhere Werte für rein anaerobe Infektionen und mit 0 % bis 23 % uneinheitliche Werte für rein aerobe Infektionen (von Konow et al. 1992, Kuriyama et al. 2000c, Korn-Stemme 2002, Eckert 2004). Die Schwankungen ergeben sich aus materiellen und methodischen Unterschieden sowie verschiedenen Abszessgegebenheiten.

Die eigenen Ergebnisse decken sich hinsichtlich der Anzahl der anaeroben Erregerspezies pro Abstrich mit den genannten Arbeiten. Während in neun Abstrichen keine anaeroben Bakterien nachgewiesen wurden, konnten in 61 Abstrichen durchschnittlich 3,4 Anaerobier pro Abstrich identifiziert werden (minimal 1, maximal 8). Korn-Stemme (2002) sowie Kuriyama et al. (2000c) isolierten im Durchschnitt 3,1 Anaerobier und von Konow et al. (1992) ermittelten durchschnittlich 3,9 Anaerobier pro Abstrich. Eckert (2004) isolierte im Durchschnitt nur 2,3 Anaerobier pro Abstrich, der Anteil an anaeroben Monoinfektionen lag jedoch bei 12 %. In der vorliegenden Arbeit und auch bei Kuriyama et al. (2000c) betrug der Anteil der anaeroben Monoinfektionen lediglich 1 %. Über die

Anzahl der aeroben Spezies kann hier keine Aussage getroffen werden. In einer parallelen Studie wurden allerdings die in diesen odontogenen Abszessen vorkommenden vergrünenden Streptokokken, als vorherrschende aerobe Erreger, untersucht (Graf 2012).

Viele Autoren nennen die Genera *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* und *Peptostreptococcus* als die dominierenden anaeroben Erreger odontogener Infektionen (Aderhold et al. 1981, Kuriyama et al. 2000c, Dahlén 2002). Dabei kommt die Gattung *Prevotella* am häufigsten vor (Dahlén 2002). In Übereinstimmung gehörten 61 % der in dieser Studie identifizierten Anaerobier diesen Spezies an. Davon waren 35 % *Prevotella*-, 17 % *Fusobacterium*-, 7 % *Peptostreptococcus*- und 2 % *Porphyromonas spp.* Auch Korn-Stemme (2002) ermittelte mit 44 % *Prevotella*-, 13 % *Fusobacterium*-, 4 % *Peptostreptococcus*- und 2 % *Porphyromonas spp.* ähnliche Werte. Ebenso identifizierte Eckert (2004) 31 % *Prevotella*-, 14 % *Fusobacterium*-, 11 % *Peptostreptococcus*- und 2 % *Porphyromonas spp.* Weiterhin wird *Fusobacterium nucleatum* als die häufigste Spezies in odontogenen Infektionen ermittelt (Jousimies-Somer und Summanen 2002). Übereinstimmend konnte *F. nucleatum* mit 31 von 209 Spezies am häufigsten identifiziert werden. Die eigenen Ergebnisse bestätigen die Aussagen von Dahlén (2002), dass die anaeroben gramnegativen Stäbchen in odontogenen Abszessen eine führende Rolle spielen und Vertreter von anaeroben grampositiven und gramnegativen Kokken sowie grampositiven Stäbchen ebenfalls regelmäßig, jedoch nicht so häufig, vorkommen. Beispielsweise ist die Kontamination mit *Propionibacterium spp.* typisch, da dieser als Besiedler tiefer Hautschichten auch bei gründlicher Desinfektion nicht vollständig entfernt werden kann. Auch *Veillonella spp.* gehören zur kommensalen Standortflora der Mundhöhle (Sweeney et al. 2004). Das gehäufte Vorkommen in dieser Untersuchung kann durch Kontamination bei der Entnahme und günstige Wachstumsbedingungen vermutet werden. Eine pathogene Bedeutung ist beiden Gattungen nicht zuzuschreiben. Das gehäufte Vorkommen dieser Gattungen in der vorliegenden Untersuchung ist dennoch als kritisch zu bewerten und sollte weiterhin beobachtet werden. Auch die reduzierte Empfindlichkeit von *Veillonella spp.* gegen fünf der sieben hier untersuchten Antibiotika unterstützt dies. Das von Eckert (2004) beschriebene gehäufte Vorkommen und eine damit einhergehende pathogene Bedeutung des Genus *Eubacterium* (grampositives anaerobes Stäbchen) kann in der vorliegenden Untersuchung nicht belegt werden. Auch hier sollte eine Beobachtung in zukünftigen Studien erfolgen.

6.2.3 Resistenzspektrum

Dentogene Infektionen sind die häufigste Ursache für den therapeutischen Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin (von Lübcke 2009). Die Gabe erfolgt adjuvant bei Zeichen einer systemischen Ausbreitung oder allgemeinmedizinischen Risikofaktoren in Form einer kalkulierten Antibiose. Hierbei kennt der Behandler die Resistenzsituation nur anhand vorhandener Studien, da eine Erregeranzüchtung einen Therapieverzögerung mit sich bringen würde. Jedoch besteht das Risiko eines Versagens der antibiotischen Therapie aufgrund einer Entwicklung resistenter Bakterienstämme. Für eine empirische Antibiose werden daher Resistenzdaten in Studien erhoben um auf eine veränderte Resistenzsituation reagieren zu können. Für den Raum Jena erfolgt dies zuletzt 1997/1998 (Korn-Stemme 2002). Mit der Datenerhebung in vorliegender Studie soll eine aktualisierte Empfehlung zur Antibiotikabehandlung von Anaerobiern in odontogenen Infektionen gegeben werden.

Aus der Gruppe der Betalactam-Antibiotika wurden Penicillin G, Ampicillin und Amoxicillin in Kombination mit dem Betalactamase-Inhibitor Clavulansäure untersucht. Sie zeichnen sich durch ihre gute Verträglichkeit, gute Wirksamkeit gegen Mundhöhlenkeime, ihre große therapeutische Breite und niedrigen Kosten aus. Sie können im Kindesalter und in der Schwangerschaft eingesetzt werden (Rahn und Knothe 1991).

Ein Vergleich zu der vor zwölf Jahren am Universitätsklinikum Jena durchgeführten Studie ist bei den Betalactam-Antibiotika nur für Penicillin möglich. Dabei waren damals 51 % der Gattungen *Prevotella*, *Fusobacterium* und *Porphyromonas* sowie 32 % der Gattung *Peptostreptococcus* sensibel (Korn-Stemme 2002). Die niedrigste getestete Konzentration sowie der Grenzwert der dabei verwendeten CLSI-Norm lagen bei $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$. Diese Konzentration ist laut der hier angewandten DIN-Norm jedoch bereits intermediär (DIN 58940-4 2004). Mit dem aktuell angewandten strengeren Grenzwert ($\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ sensibel) wären diese Werte demzufolge noch niedriger gewesen. In der vorliegenden Untersuchung konnte für Penicillin G eine In-vitro-Wirksamkeit von insgesamt 79,4 % festgestellt werden. Für die dominierenden Spezies (*Prevotella*-, *Porphyromonas*-, *Fusobacterium*- und *Peptostreptococcus* spp.) lag die Sensibilität bei 82 %. Kuriyama et al. (2000c) nannten ähnliche Sensibilitäten, jedoch waren bei deren verwendeter CLSI-Norm Anaerobier bis $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ sensibel. Sehr niedrige Sensibilitäten ermittelten weiterhin Sobottka et al. (2002). Bei einem Grenzwert von $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ waren lediglich 55 % der *Prevotella* spp. sensibel. Auch zehn Jahre später sind unter Verwendung aktueller EUCAST-Grenzwerte ($\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ sensibel) nur 61 % der *Prevotella* spp. im

sensiblen Bereich (Sobottka et al. 2012). Niedrige Resistenzen gegenüber Penicillin ermittelten hingegen Eckert (2004) und Poeschl et al. (2010) mit 8 %.

Aufgrund hoher Resistenzen wurde Penicillin V von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie nicht mehr als Mittel der Wahl bei odontogenen Abszessen empfohlen (Vogel et al. 2002). An seine Stelle rückte ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalactamase-Inhibitor. Eine berichtete günstige Resistenzsituation macht jedoch einen Einsatz als Ausweichpräparat wieder möglich (Lode et al. 2006). Die eigenen Ergebnisse können die aktuelle Meinung befürworten, dass Penicillin V bei unkomplizierten odontogenen Abszessen geeignet ist. Warnke et al. (2008) konnten zeigen, dass odontogene Abszesse bei adäquater Inzision und Drainage mit Penicillin erfolgreich therapiert wurden, obwohl nur 79 % aller Anaerobier und 61 % aller Aerobier in vitro sensibel waren. Dabei wurden nur bei 20 % dieser Patienten alle isolierten Spezies in vitro als sensibel eingestuft. Wenn Inzision und Drainage erfolgen und dominierende Bakterien gehemmt werden, ist damit die Abszessflora geschwächt und das Immunsystem vollbringt die Heilung (Moenning et al. 1989).

Für das Aminopenicillin Ampicillin wurde eine In-vitro-Wirksamkeit von 88,5 % ermittelt. Für 11,7 % der dominierenden Spezies ergab sich eine reduzierte Empfindlichkeit. Auch Lewis et al. (1995) ermittelten 14 % resistente Anaerobier, wohingegen Eckert (2004) mit 2,6 % sehr niedrige Resistenzwerte nannte. Aktuell berichten Poeschl et al. (2011) von 9 % resistenten gramnegativen anaeroben Stäbchen gegen Amoxicillin. Durch die günstige Resistenzsituation sind Aminopenicilline eine sicherere Alternative gegenüber klassischen Penicillinen. Es muss jedoch beachtet werden, dass Aminopenicilline ein breiteres Spektrum als klassische Penicilline haben und damit die physiologische Flora stärker belasten. Unerwünschte Nebenwirkungen kommen daher häufiger vor (Rahn und Knothe 1991). Aminopenicilline ohne Betalactamase-Inhibitor sind im Rahmen der Endokarditisprophylaxe Mittel der ersten Wahl. Um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, sollten Patienten unter Endokarditisprophylaxe Aminopenicilline nicht zusätzlich therapeutisch erhalten.

Durch die Kombination eines Aminopenicillins mit einem Betalactamase-Inhibitor wird die Inaktivierung durch Betalactamasen unterbunden. So konnten für Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure mit einer In-vitro-Wirksamkeit von 96,7 % (96,1 % Sensibilität der dominierenden Spezies) die besten Ergebnisse insgesamt ermittelt werden. Dies findet Übereinstimmung mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien (Lewis et

al. 1995, Sobottka et al. 2002, Kuckein 2003, Eckert 2004, Tomás et al. 2007, Warnke et al. 2008, Poeschl et al. 2011, Sobottka et al. 2012). Die Zugabe eines Betalactamase-Inhibitors ist seit über 20 Jahren eine sichere Methode gegen Betalactamasen, da nur selten Inhibitor-Resistenzen auftreten. Das scheint mit der Strukturähnlichkeit zwischen den Betalactamasen und deren Inhibitoren zusammenzuhängen (Buynak 2006). Auch bei den oralen Streptokokken, als vorherrschende aerobe Erreger, werden gute bis sehr gute Sensibilitäten berichtet (Poeschl et al. 2011, Graf 2012, Sobottka et al. 2012). Vorliegende Ergebnisse bestätigen die aktuelle Meinung, ein Aminopenicillin mit Betalactamase-Hemmer als Mittel der Wahl bei odontogenen Abszessen zu verwenden, insbesondere in schweren und vorbehandelten Fällen (Lode et al. 2006, Al-Nawas und Ziegler 2009). Der Einsatz sollte auf kritische Abszesse beschränkt bleiben, da durch die Clavulansäure schwere Leberschädigungen als Nebenwirkung hervorgerufen werden können. Das Risiko eines Leberschadens wird dabei auf 1:100 000 geschätzt (Cundiff und Joe 2007).

Betalactam-Antibiotika können durch drei verschiedene Resistenzmechanismen gehemmt werden. Am häufigsten kommt es zur Inaktivierung durch Betalactamasen, seltener sind eine reduzierte Permeabilität der Zellwand oder veränderte Penicillinbindungsproteine die Ursachen (Rasmussen et al. 1997). Kuriyama et al. (2000a) ermittelten eine Sensibilität gegenüber Ampicillin von 0 % bzw. 61 % bei Betalactamase-produzierenden nicht pigmentierten bzw. pigmentierten *Prevotella spp.* Hingegen lag die Sensibilität bei 83 % bzw. 94 % für nicht-pigmentierte bzw. pigmentierte *Prevotella spp.* ohne Betalactamase-Produktion. Außerdem erfolgt die Betalactamase-Bildung hauptsächlich durch gramnegative anaerobe Bakterien (Lewis et al. 1995, Eckert 2004). Dem können sich die eigenen Ergebnisse anschließen (Tab. 13). Durch die Zugabe des Betalactamase-Inhibitors Clavulansäure wird der Hauptresistenzmechanismus unterbunden. Daher sind hier die Resistenzen gramnegativer Anaerobier deutlich niedriger (Tab. 13).

Tab. 13: Resistenzen gramnegativer und grampositiver Anaerobier gegen Betalactam-Antibiotika

	Resistenz gramnegativer Anaerobier ¹	Resistenz grampositiver Anaerobier ²
PEN	24,7 %	10,2 %
AMP	15,5 %	1,7 %
AMC	4,0 %	1,7 %

¹ gramnegative Anaerobier: *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, sonstige gramnegative Stäbchen, *Veillonella spp.*

² grampositive Anaerobier: *Propionibacterium spp.*, sonstige grampositive Stäbchen, *Peptostreptococcus spp.*

PEN = Penicillin G, AMP = Ampicillin, AMC = Amoxicillin/Clavulansäure

Clindamycin wird bei odontogenen Infektionen als Mittel der zweiten Wahl empfohlen (Lode et al. 2006). Eingesetzt wird das Antibiotikum laut Statistik jedoch am häufigsten. 50,3 % der von deutschen Zahnärzten verordneten Antibiotika im Zeitraum von September 2008 bis August 2009 entfallen auf Clindamycin (Halling 2010). In der Humanmedizin spielt es hingegen eine untergeordnete Rolle (Halling 2010). Trotz der häufigen Anwendung in der Zahnmedizin konnten in dieser Untersuchung für den Raum Jena nur moderate Resistenzen beobachtet werden. So lag die In-vitro-Wirksamkeit bei 87,6 % und für 8,6 % der dominierenden Spezies wurde eine reduzierte Empfindlichkeit ermittelt. Die Sensibilität der oralen Streptokokken lag im gleichen Zeitraum bei 79 % (Graf 2012). Wiederum ermittelte Korn-Stemme (2002) zwölf Jahre zuvor am Universitätsklinikum Jena für 4,8 % der dominierenden anaeroben Spezies eine reduzierte Empfindlichkeit und mit 100 % Sensibilität der Streptokokken bessere Werte. Andere deutsche Untersuchungen ermittelten ebenfalls höhere Resistenzwerte bei den Streptokokken als bei den Anaerobiern und unterstreichen damit die eigenen Ergebnisse (Sobottka et al. 2002, Kuckein 2003, Eckert 2004, Warnke et al. 2008, Sobottka et al. 2012). Auch international werden unterschiedlich gute Sensibilitäten zwischen 73 % und 100 % berichtet (Kuriyama et al. 2000c, Brescó Salinas et al. 2006, Tomás et al. 2007, Poeschl et al. 2011). Korn-Stemme (2002) empfahl Clindamycin als Mittel der Wahl aufgrund der ermittelten niedrigen Resistenzen. Um im Falle einer Penicillinallergie Clindamycin ohne erhöhte Gefahr von Resistenzen anwenden zu können, sollte die Anwendung jedoch zurückhaltend erfolgen. Auch werden bei Clindamycin überproportional häufig Nebenwirkungen gemeldet (Schindler et al. 2011). Eine Reevaluierung empfiehlt sich für alle Antibiotika nach drei Tagen, um die Antibiose sowohl bei Rückgang der Abszess-Symptomatik, als auch bei unerwünschten Nebenwirkungen zu beenden.

Moxifloxacin als Fluorchinolon der vierten Generation gehört zu den neueren Substanzen. Die wenigen vorhandenen nationalen Studien berichten mit über 95 % Sensibilität von einer sehr guten mikrobiologischen Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen Erreger odontogener Infektionen (Sobottka et al. 2002, Warnke et al. 2008, Sobottka et al. 2012). In der vorliegenden Untersuchung lag die In-vitro-Wirksamkeit nur bei 83,3 % und die Sensibilität der dominierenden Spezies betrug 85,9 %. Auch wich hier das Verteilungsmuster der MHK-Werte von den anderen untersuchten Antibiotika ab (S. 33, Abb. 14). Bei Moxifloxacin lagen die MHK-Werte vieler Stämme nahe dem Grenzwert zur reduzierten Empfindlichkeit. Eine Resistenzentwicklung sollte daher beobachtet werden. Fluorchinolone hatten in den Jahren 2003 bis 2008 eine Zunahme um 34 % bei den

ambulanten Verordnungen in Deutschland in der Humanmedizin (GERMAP 2010). Die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin bei dentogenen Infektionen wird als sehr gut eingeschätzt (Cachovan et al. 2011). Moxifloxacin ist derzeit jedoch nicht für odontogene Infektionen zugelassen. Auch wurden lebensbedrohliche Nebenwirkungen berichtet (BfArM 2008). So scheint Moxifloxacin eine mögliche Alternative bei schweren Infektionen im Falle einer Penicillinallergie und Clindamycinresistenz zu sein. Dennoch ist es auch von der Arzneimittelkommission der Zahnärzte noch nicht zum routinemäßigen Einsatz empfohlen worden (Schindler et al. 2011).

Die Verschreibung von Doxycyclin in der Zahnmedizin ist mit einem Anteil von 3,3 % gering (Halling 2010). Zur Behandlung odontogener Abszesse gehört es auch nicht in den engeren Auswahlkreis. Die Gesamtsensibilität in der vorliegenden Studie lag bei 87,6 % (Grenzwert 1 µg/ml). Dabei waren 90,6 % der dominierenden Spezies sensibel. Korn-Stemme (2002) ermittelte bei einem Grenzwert von 2 µg/ml eine Gesamtsensibilität von 67 % und eine Sensibilität von 72,5 % bei den dominierenden Spezies. Die Resistenzsituation der oralen Anaerobier im Raum Jena hat sich demnach deutlich verbessert. Bei den oralen Streptokokken im Raum Jena ist die Sensibilität hingegen von 80 % auf 70 % gesunken (Korn-Stemme 2002, Graf 2012). Auch Eckert (2004) aus Halle und Warnke et al. (2008) aus Kiel ermittelten mit 9 % und 6 % niedrige Resistenzen bei den Anaerobiern und mit 34 % und 30 % hohe Resistenzen bei den Aerobiern. Sobottka et al. (2012) berichten in einer aktuellen Studie aus Hamburg hingegen von nur 61 % sensiblen *Prevotella spp.* und 35 % sensiblen Streptokokken. Für den Raum Jena wäre demnach eine Anwendung im späten Abszess-Stadium, in dem die Anaerobier dominieren, möglich. Gleichwohl ist eine überregionale Empfehlung kritisch zu sehen. In der Parodontitistherapie finden Tetracycline aktuell Beachtung. Sie scheinen durch eine antientzündliche Wirkung bei niedriger Dosierung den parodontalen Knochenabbau zu reduzieren.

Für Metronidazol ist ebenfalls ein Vergleich mit den zwölf Jahre zuvor erhobenen Daten möglich. Auch hier zeigen sich wieder unterschiedliche Grenzwerte. In der eigenen Untersuchung waren Anaerobier bis 4 µg/ml sensibel (DIN 58940-4 2004), bei Korn-Stemme (2002) lag dieser Wert bei 8 µg/ml. Damals waren alle Anaerobier der dominierenden Spezies sensibel, wohingegen Metronidazol in dieser Studie insgesamt die schlechtesten Ergebnisse erzielt hat. Dabei lag die Sensibilität der dominierenden Spezies bei 72,7 % und die Gesamtsensibilität betrug lediglich 52,2 %. Die Differenz ist durch die

natürlich resistenten *Propionibacterium spp.* und die sehr niedrigen Sensibilitäten der nicht-dominierenden Spezies zu erklären. Ob die hier ermittelte hohe Resistenz im Zusammenhang mit einer erhöhten Anwendung von Metronidazol im Raum Jena in der Human- und Zahnmedizin zusammenhängt, kann an dieser Stelle nur vermutet werden. Wiederum haben andere deutschen Studien zu odontogenen Abszessen von Eckert (2004), Warnke et al. (2008) und Sobottka et. al. (2012) Metronidazol nicht untersucht. Auch in der Analyse zum Verbrauch von Antibiotika in der Zahnmedizin wurde es nicht berücksichtigt (Halling 2010). Daher lässt sich eine untergeordnete Rolle in der Zahnmedizin ableiten. In deutschen Krankenhäusern hingegen lag Metronidazol auf Platz 3 (parenteral) und Platz 8 (oral) unter den Verordnungen 2009 (GERMAP 2010). In England ist es Mittel der zweiten Wahl bei odontogenen Abszessen und Mittel der ersten Wahl bei Perikoronitis und parodontalen Abszessen (Ellison 2011). Auch in Spanien werden einerseits 100 % Sensibilität und andererseits bis zu 75 % Resistenz beschrieben (Tomás et al. 2007, Brescó Salinas et al. 2006). Aufgrund der Wirkungslücke im aeroben Bereich und der ermittelten hohen Resistenzen kann Metronidazol nicht ohne Erregeranzüchtung und Antibiogramm empfohlen werden.

Weitere Ausweichantibiotika der vorliegenden Empfehlungen der DGZMK, PEG und der DGMKG sind die in dieser Studie nicht untersuchten Makrolide und Cephalosporine (Al-Nawas 2002, Lode et al. 2006, Piesold et al. 2008). Sie spielen für odontogene Infektionen eine untergeordnete Rolle: Zum einen werden sie von deutschen Zahnärzten nur sehr selten verordnet (Halling 2010). Zum anderen werden in nur wenigen vergleichbaren deutschen Studien Cephalosporine und moderne Makrolide untersucht (Markgraf 2000, Korn-Stemme 2002, Kuckein 2003, Eckert 2004, Warnke et al. 2008, Sobottka et al. 2012). Um eine Empfehlung für die empirische Antibiose geben zu können, sollten hier aktuelle In-vitro-Untersuchungen zur Resistenzlage durchgeführt werden. Generell ist eine regelmäßige Überprüfung der Resistenzsituation der Erreger odontogener Abszesse aufgrund der regionalen und zeitlichen Unterschiede weiterhin sinnvoll. Eine geeignete Auswahl zahnmedizinisch relevanter Antibiotika sollte dabei beachtet werden.

7 Schlussfolgerungen

Mit der vorliegenden In-vitro-Studie lassen sich Therapieempfehlungen für die kalkulierte Antibiose von dentogenen Infektionen unter der Berücksichtigung der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen geben. Dabei wurde ein aktueller Überblick über das Erregerspektrum oraler Anaerobier und deren Resistenzsituation für den Raum Jena erarbeitet. Eine Verlaufskontrolle zu den zwölf Jahre zuvor am Universitätsklinikum Jena erhobenen Daten war für vier der sieben untersuchten Antibiotika möglich.

Das Keimspektrum dentogener Infektionen wurde von aerob-anaeroben Erregergemischen dominiert. Dabei gehören die hier am häufigsten isolierten gramnegativen Stäbchen *Prevotella spp.* und *Fusobacterium spp.* zu den vorherrschenden anaeroben Erregern. Da eine Erregeranzüchtung mittels Kultivierung einen Zeitverzug von mehreren Tagen mit sich bringt, ist eine kalkulierte Antibiose für odontogene Abszesse nötig. Das gewählte Antibiotikum soll dabei die dominierenden Erregerspezies dentogener Infektionen, also Vertreter der anaeroben gramnegativen Stäbchen, der anaeroben grampositiven Kokken und der aeroben grampositiven Kokken erfassen.

In dieser Untersuchung wurde für Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure die niedrigste Resistenz (3,3 %) ermittelt. Damit bestätigt sich, dass ein Aminopenicillin mit Betalactamase-Inhibitor weiterhin das Mittel der Wahl bei odontogenen Abszessen ist. Der Einsatz dieses Antibiotikums kann dabei speziell für schwere dentogene Abszesse empfohlen werden.

Moderate Resistenzen zeigten sich für die Antibiotika Penicillin G (20,6 %), Moxifloxacin (16,7 %), Doxycyclin (12,4 %), Clindamycin (12,4 %) und Ampicillin (11,5 %). Eine Anwendung bei odontogenen Infektionen ist daher im Raum Jena möglich. Bei der Auswahl sind klinische Gesichtspunkte stets einzubeziehen. Dazu gehören Nebenwirkungs- und Allergiepotenzial, antibiotische Vorbehandlung, Kindesalter, Schwangerschaft, Komorbiditäten und andere individuelle Faktoren. Neben Clindamycin und Penicillin werden auch moderne Makrolide und Cephalosporine als Ausweichpräparate von den Fachgesellschaften empfohlen. Hier ist eine Empfehlung für den Raum Jena nicht möglich, da keine aktuellen Resistenzdaten erhoben wurden.

Von der Anwendung von Metronidazol bei dentogenen Abszessen sollte aufgrund der ermittelten höchsten Resistenzen (47,8 %) im Raum Jena Abstand genommen werden. Da es außerdem im aeroben Bereich unwirksam ist, wird von einer Anwendung abgeraten.

Vergleichend zu den zwölf Jahre zuvor am Universitätsklinikum Jena erhobenen Daten war für die dominierenden anaeroben Spezies dentogener Infektionen (*Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.* und *Peptostreptococcus spp.*) eine deutliche Resistenzabnahme für Penicillin G (-34,0 %) gefolgt von Doxycyclin (-18,1 %) zu verzeichnen. Für Clindamycin ist ein leichter Anstieg der Resistenz (+3,8 %), für Metronidazol eine starke Resistenzzunahme (+27,3 %) ermittelt worden.

Unabhängig von der Auswahl des Antibiotikums ist eine restriktive Verschreibung generell empfehlenswert, um dem allgemeinen Resistenzanstieg entgegenzuwirken. Dabei ist die primäre Therapie von odontogenen Abszessen stets die chirurgische Inzision und Drainage sowie die Ursachenbeseitigung. Nur adjuvant sollten Antibiotika nach strenger Indikationsstellung zum Einsatz kommen. Dazu gehören Zeichen einer systemischen Ausbreitung und allgemeinmedizinische Risikofaktoren. Weiterhin sind eine ausreichende Dosierung, kurze Anwendungsdauer und Berücksichtigung von antibiotischer Vorbehandlung indiziert. Aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften sind zur Optimierung der Antibiotikaverschreibung in der zahnärztlichen Praxis wünschenswert.

Molekulare Weiterentwicklungen in der Mikrobiologie bringen derzeit nur begrenzte Hilfe. Sie können eine unverzügliche Erregeridentifizierung und damit eine gezielte Antibiose ermöglichen. Die Bestimmung von Antibiotikaresistenzen durch genetische Methoden bleibt jedoch noch abzuwarten. Für die Erreger odontogener Infektionen sind grundsätzlich auch zukünftig regelmäßige Überprüfungen der Resistenzlage gegenüber zahnmedizinisch relevanten Antibiotika zu empfehlen. Bedingt durch regional mitunter stark variierende Resistenzsituationen sind Verlaufskontrollen weiterhin sinnvoll, um auf Veränderungen reagieren zu können.

8 Literaturverzeichnis

1. Abraham EP, Chain E. 1940. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146:837.
2. Addy LD, Martin MV. 2005. Clindamycin and dentistry. *Br Dent J*, 199:23-26.
3. Aderhold L, Knothe H, Frenkel G. 1981. The bacteriology of dentogenous pyogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 52:583-587.
4. Al-Haroni M. 2008. Bacterial resistance and the dental professionals' role to halt the problem. *J Dent*, 36:95-103.
5. Al-Nawas B. 2002. Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK. *ZM*, 92:32-36.
6. Al-Nawas B. 2007. Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. Teil 1. Berlin: forum-med-dent/sanofi aventis.
7. Al-Nawas B. 2009. Antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie in der Implantologie (Teil1). *ZZI*, 25:270-277.
8. Al-Nawas B, Ziegler A. 2009. Die Antibiotika in der Zahnmedizin. *Quintessenz*, 60:1425-1437.
9. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. 2009. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol*, 28:405-411.
10. Balogh A, Haen E, Hrsg. 2010. Klinische Pharmakologie in der zahnärztlichen Praxis. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
11. Barger A, Schade L, Krause G, Kramer MH. 2008. Antibiotikaresistenzen erkennen, bewerten und bekämpfen. *Dtsch Arztebl*, 105:2632-2633.
12. Bartlett JG. 2002. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 346:334-339.
13. Beikler T, Karch H, Flemming TF. 2003. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie. Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). *DZZ*, 58:263-265.
14. BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. 2008. Moxifloxacin (Actimax®, Actira®, Avalox®): Anwendungsbeschränkungen und zusätzliche Warnhinweise beschlossen. www.bfarm.de, Datenstand: 18.04.2012.
15. Brescó Salinas M, Costa Riu N, Berini Aytés L, Gay Escoda C. 2006. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11:E70-75.

16. Brook I. 1995. Pathogenesis and management of polymicrobial infections due to aerobic and anaerobic bacteria. *Med Res Rev*, 15:73-82.
17. Brook I, Lewis MA, Sándor GK, Jeffcoat M, Samaranayake LP, Vera Rojas J. 2005. Clindamycin in dentistry: more than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100:550-558.
18. Budenhofer P. 2007. Über den Zeitpunkt der Ursachenbeseitigung bei odontogenen Abszessen [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.
19. Bürger W, Pilz G, Schirmer U, Werner U. 1997. Erreger odontogener Abszesse und ihr Verhalten im Vollblut-Bakterizidieassay. *DZZ*, 52:757-760.
20. Buynak JD. 2006. Understanding the longevity of the beta-lactam antibiotics and of antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations. *Biochem Pharmacol*, 71:930-940.
21. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegscheider K, Sobottka I. 2011. Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother*, 55:1142-1147.
22. Chroma M, Kolar M. 2010. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum β -lactamases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 154:289-296.
23. Corson MA, Postlethwaite KP, Seymour RA. 2001. Are dental infections a cause of brain abscess? Case report and review of the literature. *Oral Dis*, 7:61-65.
24. Cundiff J, Joe S. 2007. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am J Otolaryngol*, 28:28-30.
25. Dahlén G. 2002. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. *Periodontol 2000*, 28:206-239.
26. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. 2010. The human oral microbiome. *J Bacteriol*, 192:5002-5017.
27. DIN 58940-1. 2004. Medizinische Mikrobiologie - Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika Teil 1: Begriffe. DIN 58940-1:2002-10. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.
28. DIN 58940-4. 2004. Medizinische Mikrobiologie - Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmkonzentration; MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen. DIN 58940-4, Bbl 1:2004-02. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.

29. DIN 58940-83. 2004. Medizinische Mikrobiologie - Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika Teil 83: Mikrodilution; spezielle Anforderungen an die Testung von obligat anaeroben Bakterien. DIN 58940-83:2002-10. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.
30. Dirks SJ, Terezhalmay GT. 2004. The patient with an odontogenic infection. *Quintessence Int*, 35:482-502.
31. Downes J, King A, Hardie J, Phillips I. 1999. Evaluation of the Rapid ID 32A system for identification of anaerobic Gram-negative bacilli, excluding the *Bacteroides fragilis* group. *Clin Microbiol Infect*, 5:319-326.
32. Duerden BI. 1994. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis*, 18:S253-259.
33. Eckert AW. 2004. Erregerspektrum und Resistenzsituation bei Infektionen im mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich [Dissertation]. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität.
34. Eick S, Pfister W, Korn-Stemme S, Mägdefessel-Schmutzer U, Straube E. 2000. Erreger- und Resistenzspektrum bei intraoralen Infektionen des Kiefer-Gesichts-Bereichs unter besonderer Berücksichtigung der anaeroben Keimflora. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 4:234-239.
35. Ellison SJ. 2011. An outcome audit of three day antimicrobial prescribing for the acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J*, 211:591-594.
36. Epstein JB, Chong S, Le ND. 2000. A survey of antibiotic use in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 131:1600-1609.
37. Fröbisch S, Schultze-Mosgau S. 2011. Subduralempyem infolge einer odontogenen Infektion. *ZM*, 101:3164-3167.
38. GERMAP 2010. 2011. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 1. Auflage.
39. Gill Y, Scully C. 1990. Orofacial odontogenic infections: Review of microbiology and current treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 70:155-158.
40. Goldstein EJ, Citron DM. 2011. Resistance trends in antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria, part 1. *Clin Microbiol News*, 33:1-8.
41. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 365:579-587.
42. Graf K. 2012. Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz von oralen Streptokokken [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

43. Gresser U. 2002. Amoxicillin-Clavulansäure als mögliche Ursache schwerer Lebererkrankungen. Dtsch Arztebl, 99:505-508.
44. Grötz KA, Diel IJ. 2005. Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. Im Focus Onkologie, 3:52-55.
70. Grötz KA, Kreusch T. 2006. Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK. DZZ, 61:510-513.
45. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. 1998. Comparison of E test and agar dilution methods for determining antibiotic susceptibilities of anaerobic bacteria and viridans *streptococci* isolated from blood. Anaerobe, 4:29-33.
46. Halling F. 2008. Zahnärztliche Pharmakologie. Balingen: Spitta Verlag GmbH & Co. KG.
47. Halling F. 2010. Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen: zwischen Anspruch und Wirklichkeit. ZM, 100:50-55.
48. Hawkey PM, Jones AM. 2009. The changing epidemiology of resistance. J Antimicrob Chemother, 64 Suppl 1:i3-10.
49. Heimdahl A, von Konow L, Satoh T, Nord CE. 1985. Clinical appearance of orofacial infections of odontogenic origin in relation to microbiological findings. J Clin Microbiol, 22:299-302.
50. Howaldt HP, Schmelzeisen R. 2002. Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. 1. Auflage. München, Jena: Urban und Fischer Verlag.
51. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. 2010. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. Oral Oncol, 46:795-801.
52. Jain R, Rivera MC, Moore JE, Lake JA. 2002. Horizontal gene transfer in microbial genome evolution. Theor Popul Biol, 61:489-495.
53. Jousimies-Somer H, Summanen P. 2002. Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria (excluding *spirochetes*). Clin Infect Dis, 35:S17-21.
54. Korn-Stemme S. 2002. Erreger- und Resistenzspektrum von Infektionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
55. Kuckein C. 2003. Keimspektrum von Logenabszessen stationär behandelter Patienten unter besonderer Berücksichtigung anaerober Bakterien sowie der Resistenzsituation bei Antibiotikatherapie [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.

56. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Kawashiri S, Nakanishi I, Nakamura S, Yamamoto E. 2000b. Characterization of bacterial orofacial infections using a new murine model. *Microb Pathog*, 29:115-120.
57. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. 2000c. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90:600-608.
58. Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. 2000a. Past administration of β -lactam antibiotics and increase in the emergence of β -lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89:186-192.
59. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, Yamamoto E, Karasawa T. 2007. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol*, 22:285-288.
60. Lee BY. 2008. Digital decision making: computer models and antibiotic prescribing in the twenty-first century. *Clin Infect Dis*, 46:1139-1141.
61. Levi ME, Eusterman VD. 2011. Oral infections and antibiotic therapy. *Otolaryngol Clin North Am*, 44:57-78.
62. Levy SB, Marshall B. 2004. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 10:S122-129.
63. Lewis MA, Parkhurst CL, Douglas CW, Martin MV, Absi EG, Bishop PA, Jones SA. 1995. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother*, 35:785-791.
64. Lode H, Stahlmann R, Skopnik H. 2006. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre): Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *MMP*, 29:441-455.
65. Markgraf A. 2000. Klinische retrospektive Untersuchung der Antibiotikatherapie bei 329 odontogenen und nicht-odontogenen Abszessen [Dissertation]. Regensburg: Universität Regensburg.
66. Martin MV. 2010. Antimicrobials and dentistry: a rationale for their use. *Faculty Dent J*, 1:15-19.
67. Martin MV, Longman LP, Hill JB, Hardy P. 1997. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J*, 183:135-137.

68. Mischkowski RA, Hidding J, Gruber G, Klepser B, Fangmann R. 1997. Risikofaktoren und Management von Abszessen im MKG-Bereich - Eine retrospektive Studie von über 1000 Fällen. *DZZ*, 52:697-700.
69. Moenning JE, Nelson CL, Kohler RB. 1989. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg*, 47:976-985.
71. Nagy E, Urbán E, Sóki J, Terhes G, Nagy K. 2006. The place of molecular genetic methods in the diagnostics of human pathogenic anaerobic bacteria. A minireview. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 53:183-194.
72. Noll I, Barger A, Heckenbach K, Eckmanns T. 2007. Zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland. *Epid Bull*, 44:405-412.
73. Ogundiya DA, Keith DA, Mirowski J. 1989. Cavernous sinus thrombosis and blindness as complications of an odontogenic infection: report of a case and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 47:1317-1321.
74. Olsen I, Preza D, Aas JA, Paster BJ. 2009. Cultivated and not-yet-cultivated bacteria in oral biofilms. *Microb Ecol Health Dis*, 21:65-71.
75. Olsson-Liljequist B, Nord CE. 1994. Methods for susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis*, 18:S293-296.
76. Otten JE, Drews M, Pelz K, Lauer G. 1998. Odontogene Infektionen - ein systemisches Risiko? *DZZ*, 53:83-88.
77. Pappa H, Jones DC. 2005. Mediastinitis from odontogenic infection. A case report. *Br Dent J*, 198:547-548.
78. Pichichero ME. 2007. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57:13S-18S.
79. Piesold J, Vent S, Schönfeldt S. 1999. Odontogene pyogene Infektionen. 10-Jahres-Analyse. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 3:82-91.
80. Piesold JU, Al-Nawas B, Otten JE, Grötz KA. 2008. AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: odontogene Infektionen und Abszesse. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 007/006.
81. Poeschl PW, Crepaz V, Russmueller G, Seemann R, Hirschl AM, Ewers R. 2011. Endodontic pathogens causing deep neck space infections: clinical impact of different sampling techniques and antibiotic susceptibility. *J Endod*, 37:1201-1205.
82. Poeschl PW, Spusta L, Russmueller G, Seemann R, Hirschl A, Poeschl E, Klug C, Ewers R. 2010. Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110:151-156.

83. Poveda Roda R, Bagán JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. 2007. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12:E186-192.
84. Rahn R, Knothe H. 1991. Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. *ZM*, 81:2384-2388.
85. Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. 1997. Antimicrobial resistance in anaerobes. *Clin Infect Dis*, 24:S110-120.
86. Reichl FX, Mohr K, Hein L, Hickel R. 2007. Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
87. Riggio MP, Aga H, Murray CA, Jackson MS, Lennon A, Hammersley N, Bagg J. 2007. Identification of bacteria associated with spreading odontogenic infections by 16S rRNA gene sequencing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103:610-617.
88. Roberts MC. 2002. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontol 2000*, 28:280-297.
89. Robertson D, Smith AJ. 2009. The microbiology of the acute dental abscess. *J Med Microbiol*, 58:155-162.
90. Rodloff A, Bauer T, Ewig S, Kujath P, Müller E. 2008. Sensibel, intermediär und resistent - Wirkintensität von Antibiotika. *Dtsch Arztebl*, 105:657-662.
91. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. 2001. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*, 285:2498-2505.
92. Sánchez R, Mirada E, Arias J, Paño JR, Burgueño M. 2011. Severe odontogenic infections: epidemiological, microbiological and therapeutic factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16:670-676.
93. Sanderink R, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weber C, Weiger R. 2004. Curriculum orale Mikrobiologie und Immunologie. Berlin: Quintessenz.
94. Schindler C, Stahlmann R, Kirch W. 2011. Die Arzneimittelkommission Zahnärzte informiert: Diese Nebenwirkungen wurden 2010 gemeldet. *ZM*, 101:1708-1720.
95. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, Weist K, Liesenfeld O. 2007. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö. *Dtsch Arztebl*, 104:1588-1594.
96. Schwenzer H, Ehrenfeld M, Hrsg. 2000. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde Band 1 Allgemeine Chirurgie. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
97. Siqueira JF Jr, Rôças IN. 2009. The microbiota of acute apical abscesses. *J Dent Res*, 88:61-65.

98. Sizova MV, Hohmann T, Hazen A, Paster BJ, Halem SR, Murphy CM, Panikov NS, Epstein SS. 2012. New approaches for isolation of previously uncultivated oral bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 78:194-203.
99. Skučaitė N, Pečiulienė V, Mačiulskienė V. 2009. Microbial infection and its control in cases of symptomatic apical periodontitis: a review. *Medicina (Kaunas)*, 45:343-350.
100. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, Mack D. 2002. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother*, 46:4019-4021.
101. Sobottka I, Wegscheider K, Balzer L, Böger RH, Hallier O, Giersdorf I, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Cachovan G. 2012. Microbiological analysis of a prospective, randomized, double-blind trial comparing moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic infiltrates and abscesses. *Antimicrob Agents Chemother*, 56:2565-2569.
102. Stefanopoulos PK, Kolokotronis AE. 2004. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 98:398-408.
103. Stoner KA, Rabe LK, Austin MN, Meyn LA, Hillier SL. 2008. Quantitative survival of aerobic and anaerobic microorganisms in Port-A-Cul and Copan transport systems. *J Clin Microbiol*, 46:2739-2744.
104. Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. 2004. Antibiotic resistance in general dental practice - a cause for concern? *J Antimicrob Chemother*, 53:567-576.
105. Tomás I, Tomás M, Alvarez M, Velasco D, Potel C, Limeres J, Diz P. 2007. Susceptibility of oral obligate anaerobes to telithromycin, moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials. *Oral Microbiol Immunol*, 22:298-303.
106. Tschäpe H. 1997. Die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika - biologische Grundlagen und klinische Relevanz. *DZZ*, 52:713-717.
107. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. 1993. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med*, 22:168-174.
108. Umeda M, Minamikawa T, Komatsubara H, Shibuya Y, Yokoo S, Komori T. 2003. Necrotizing fasciitis caused by dental infection: a retrospective analysis of 9 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95:283-290.
109. van Steenberghe TJ, Petit MD, Tjihof CJ, van Winkelhoff AJ, van der Velden U, de Graaff J. 1993. Survival in transport media of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in human subgingival samples. *Oral Microbiol Immunol*, 8:370-374.

110. Vartoukian SR, Palmer RM, Wade WG. 2010. Strategies for culture of 'unculturable' bacteria. *FEMS Microbiol Lett*, 309:1-7.
111. Vogel F, Scholz H, Al-Nawas B, Elies W, Kresken M, Lode H, Müller O, Naber KG, Petersen E, Shah P, Sörgel F, Stille W, Tauchnitz C, Trautmann M, Ullmann U, Wacha H, Wiedemann B. 2002. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen: Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *MMP*, 25:193-204.
112. von Konow L, Köndell PA, Nord CE, Heimdahl A. 1992. Clindamycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute orofacial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 11:1129-1135.
113. von Lübcke J. 2009. Evaluation der Rezeptierung von Antibiotika bei niedergelassenen Zahnärzten in Norddeutschland [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg.
114. Wade W. 2002. Unculturable bacteria - the uncharacterized organisms that cause oral infections. *J R Soc Med*, 95:81-83.
115. Warnke PH, Becker ST, Springer IN, Haerle F, Ullmann U, Russo PA, Wiltfang J, Fickenscher H, Schubert S. 2008. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Craniomaxillofac Surg*, 36:462-467.
116. Wennergren G, Lagercrantz H. 2007. "One sometimes finds what one is not looking for" (Sir Alexander Fleming): the most important medical discovery of the 20th century. *Acta Paediatr*, 96:141-144.
117. Woodford N, Sundsfjord A. 2005. Molecular detection of antibiotic resistance: when and where? *J Antimicrob Chemother*, 56:259-261.

9 Anhang

Tabellen

Tab. 1: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Penicillin G: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹									
	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8	
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	31				1				6	
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	28	2		2	1		1		6	
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	28	3	1		1		1		2	
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	7		1	1				1	1	
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	11	3	4		2	1		1	3	
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	25	3							2	
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	11	1	2						1	
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	12	1		1						

¹ ≤0,125 µg/ml sensibel, ≥2 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Tab. 2: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Ampicillin: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹									
	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8	
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	25	4	2		1		1		5	
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	18	9	3	2	1			3	4	
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	25	5	1	1	2				2	
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	7	1		1				1	1	
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	10	2	5		2		3		3	
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	9	2	12	4	1	1			1	
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	7	5	1	1	1					
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	10	3			1					

¹ ≤2 µg/ml sensibel, >8 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Tab. 3: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Amoxicillin/Clavulansäure: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹								
	≤0,5/0,25	1/0,5	2/1	4/2	8/4	16/8	32/16	64/32	>64/32
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	34	2	1				1		
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	37	1	1		1				
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	33	1			1	1			
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	8	1	1	1					
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	21		3	1					
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	28	2							
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	15								
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	13			1					

¹ ≤2/1 µg/ml sensibel, ≥16/8 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Tab. 4: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Clindamycin: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹								
	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	28	1	1	3				1	4
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	29	4	2						5
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	23	5	5	2			1		
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	5		1	2			1	1	1
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	13	1	1	3	1		1	2	3
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	3	4	10	7	3	1			2
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	6	1	3	2		1	2		
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	6	5	2	1					

¹ ≤1 µg/ml sensibel, ≥8 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Tab. 5: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Moxifloxacin: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹								
	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)		3	2	17	12	2			2
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	1	2	3	15	7	6	3		3
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	1	6	13	11	4		1		
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	1	3	1	2		2		1	1
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	3	5	7	3	3		1	2	1
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	1	2	4	5	13	4			1
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)		1	2	5	3	2	1	1	
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	1	1	5	6		1			

¹ ≤1 µg/ml sensibel, ≥4 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Tab. 6: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Doxycyclin: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹									
	≤0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	>16	
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	23	2	2	5	4	1		1		
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	25	6	1	3	3	1	1			
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	25	4	4	2			1			
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	5	2	1	2	1					
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	9	3	4	3	2		2	1	1	
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)	4	4	12	5	3	1	1			
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	5	2	4	2		1	1			
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	10	1	2	1						

¹ ≤1 µg/ml sensibel, ≥8 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Tab. 7: Getestete Konzentrationen in µg/ml für Metronidazol: Anzahl der anaeroben Keime, die bei der jeweiligen Konzentration ihren MHK-Wert haben

Keimgruppen (n _{gesamt} =209)	getestete MHK-Konzentrationen in µg/ml ¹								
	≤0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	>32
<i>Prevotella spp.</i> pigmentiert und <i>Porphyromonas spp.</i> (n=38)	11	6	3	2	4	2	1		9
<i>P. spp.</i> nicht pigmentiert (n=40)	12	4	6	4	4	2	3	1	4
<i>Fusobacterium spp.</i> (n=36)	22		3	2				1	8
sonstige gram- Stäbchen (n=11)	3				1	1		1	5
<i>Veillonella spp.</i> (n=25)	2	1		1	4	1	1	4	11
<i>Propionibacterium spp.</i> (n=30)									30
sonstige gram+ Stäbchen (n=15)	1		1	2			1	1	9
<i>Peptostreptococcus spp.</i> (n=14)	2	2	3	1	2				4

¹ ≤4 µg/ml sensibel, ≥8 µg/ml resistent (DIN 58940-4 2004)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister für die Aufnahme als Promovendin am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena und die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung während der gesamten Promotionszeit. Vor allem bedanke ich mich für die uneingeschränkte Hilfsbereitschaft bei den Versuchsdurchführungen und der schriftlichen Verfassung dieser Arbeit.

Für die routinemäßige Einsendung des Untersuchungsmaterials danke ich den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Stefan Schultze-Mosgau.

Herrn Prof. Dr. med. Eberhard Straube, Leiter am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena, danke ich für die uneingeschränkte Nutzung aller Einrichtungen des Labors.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen des Labors der Medizinischen Mikrobiologie für die hilfsbereite Einarbeitung und Unterstützung bei den Versuchsdurchführungen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Professor Dr. med. Wolfgang Pfister,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 05.03.2013

Claudia Czarnecki